

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina I**



**FACTORES DETERMINANTES E  
IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DEL TAMAÑO  
DE LA VEGETACIÓN EN EL PRIMER  
ECOCARDIOGRAMA TRANSEOFÁGICO EN LA  
ENDOCARDITIS INFECCIOSA.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

**María Luaces Méndez**

Bajo la dirección de los doctores

Carlos Macaya Miguel  
Isidre Vilacosta

**Madrid, 2010**

- **ISBN: 978-84-693-1125-7**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

---

**FACTORES DETERMINANTES E IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DEL  
TAMAÑO DE LA VEGETACIÓN EN EL PRIMER ECOCARDIOGRAMA  
TRANSESOFÁGICO EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

***MARÍA LUACES MÉNDEZ***

**Madrid, 2008**

Directores:

- Dr. D. Carlos Macaya Miguel. Catedrático de Universidad de Área de Conocimiento de Medicina. Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid.
- Dr. D. Isidre Vilacosta. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Médico adjunto al Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid

## **AGRADECIMIENTOS**

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda y colaboración de muchas personas a las quisiera expresar mi gratitud, en especial:

Al Dr Carlos Macaya, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos, por mantener el ambiente de excelencia, asistencial y académico, que ha propiciado el desarrollo de esta Tesis.

Al Dr Isidre Vilacosta, por todos estos años de *magisterio* científico, en el verdadero y amplio sentido de la palabra; por su paciencia, su inagotable capacidad de trabajo, y su contagioso afán de perfección.

A la Dra Cristina Fernández, por su ayuda experta en el análisis estadístico y su disponibilidad.

A los demás integrantes del Grupo de Estudio de la Endocarditis Infecciosa, por su trabajo de equipo.

A los bibliotecarios del Hospital Universitario de Fuenlabrada, Juan Medino y Montserrat Domínguez, porque su Biblioteca consigue todo lo que el investigador puede necesitar.

Al equipo de Cardiología del Hospital Universitario de Fuenlabrada: Dr J Alonso, Jefe de Servicio; Dra Cathy Graupner, Dr Pedro Talavera, Dr Alejandro Curcio, Dr José Serrano, Dra Carmen Cristóbal, Dra Rosa Jiménez y Dra Silvia Castillo, por su buen hacer y su buen humor.

A mis padres, Pilar y Manuel, y mis hermanos: Pilar, Cristina, Rafael y Blanca, por formar un “core” verdaderamente resistente.

A Cinta López, que a su currículum de actriz debería añadir “conocimientos avanzados en endocarditis infecciosa”.

Al Dr Alberto Varela, con quien he compartido durante los años de residencia tantas horas de estudio y trabajo en la casa de la Calle del Lazo.

A las Dras Paloma Merino y Pilar López Castañeyra por caminar a mi lado durante todos estos años.

Y finalmente a Iván, médico, cardiólogo y estudioso, por su serenidad, saber estar e inquietud científica, cuyo aliciente ha sido determinante para la realización esta Tesis.

*Para mi padre, in memoriam*



# ÍNDICE



## ÍNDICE TEMÁTICO

<b>RESUMEN.....</b>	<b>17</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>1. Endocarditis infecciosa: generalidades.....</b>	<b>27</b>
1.1. Definición.....	27
1.2. Epidemiología.....	28
1.3. Perfil microbiológico.....	30
1.4. Patogenia.....	31
1.5. Anatomía patológica.....	33
<b>2. Evaluación del paciente con endocarditis infecciosa.....</b>	<b>34</b>
2.1. Manifestaciones clínicas.....	34
2.2. Complicaciones.....	36
2.2.1. Insuficiencia cardíaca y alteraciones de la conducción aurículo-ventricular (complicaciones cardíacas).....	37
2.2.2. Embolias arteriales.....	38
<b>3. Diagnóstico de la endocarditis infecciosa.....</b>	<b>40</b>
3.1. Papel del ecocardiograma en la endocarditis infecciosa.....	44
3.2. Objetivos del estudio ecocardiográfico.....	45
3.3. Ecocardiografía transtorácica frente a ecocardiografía transesofágica.....	46
3.4. Uso del ecocardiograma en el diagnóstico y despistaje de la endocarditis infecciosa.....	47
3.5. Repetición del ecocardiograma durante el curso de la enfermedad.....	49
3.6. Otras técnicas de imagen.....	50
<b>4. Tratamiento de la endocarditis infecciosa.....</b>	<b>50</b>
4.1. Principios generales.....	50
4.2. Tratamiento antimicrobiano.....	55
4.3. Tratamiento quirúrgico.....	57
4.3.1. Indicaciones de cirugía.....	58
4.3.1.1. Insuficiencia cardíaca.....	58



4.3.1.2.	Prevención de la embolia.....	58
4.3.1.3.	Virulencia del germen y microorganismos de difícil tratamiento.....	59
4.3.1.4.	Signos de infección persistente.....	59
4.3.1.5.	Complicaciones perianulares y dehiscencia protésica.....	59
4.3.1.6.	Endocarditis protésica.....	60
<b>5.</b>	<b>Pronóstico de la endocarditis infecciosa.....</b>	<b>60</b>
5.1.	Edad.....	60
5.2.	Microorganismo causal.....	62
5.3.	Localización de la infección.....	63
5.4.	Complicaciones.....	64
5.5.	Pronóstico a medio y largo plazo de la endocarditis infecciosa.....	65
<b>6.</b>	<b>Motivación para la realización de esta Tesis.....</b>	<b>66</b>
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>		<b>69</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>		<b>73</b>
<b>1.</b>	<b>Población del estudio.....</b>	<b>75</b>
<b>2.</b>	<b>Recogida de datos.....</b>	<b>76</b>
2.1.	Variables analizadas.....	76
2.1.1.	Demográficas y epidemiológicas.....	76
2.1.2.	Cardiopatía estructural subyacente.....	76
2.1.3.	Comorbilidades.....	77
2.1.4.	Factores desencadenantes.....	77
2.1.5.	Profilaxis antibiótica y antibioterapia previa.....	78
2.1.6.	Formas de presentación clínica.....	78
2.1.7.	Pruebas complementarias al ingreso.....	79
2.1.8.	Microbiología .....	81
2.1.9.	Ecocardiografía.....	82
2.1.10.	Otras pruebas complementarias.....	84
2.1.11.	Anatomía patológica.....	84
2.1.12.	Evolución clínica hasta la Cirugía Cardíaca: semanas 1, 2, 3, 4 y 6.....	85
2.1.13.	Evolución clínica postquirúrgica: fecha de intervención, semanas 1, 2, 3, 4 y 6.....	86

2.1.14.	Tratamiento antibiótico.....	86
2.1.15.	Tratamiento quirúrgico.....	87
2.1.16.	Seguimiento posterior al alta (1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 5 años, 10 años).....	88
2.1.17.	Exitus .....	88
<b>3.</b>	<b>Definiciones.....</b>	<b>88</b>
3.1.	Datos epidemiológicos.....	88
3.2.	Factor desencadenante.....	90
3.3.	Profilaxis antibiótica.....	91
3.4.	Tratamiento antibiótico en los 15 días previos al ingreso.....	91
3.5.		
	Comorbilidades.....	91
3.6.	Datos clínicos.....	92
3.7.	Microbiología.....	96
3.8.	Ecocardiografía .....	99
3.8.1.	Técnica ecocardiográfica.....	99
3.8.2.	Indicaciones de ecocardiograma transesofágico durante el episodio de endocarditis .....	99
3.8.3.	Definiciones de los hallazgos ecocardiográficos.....	100
3.8.3.1.	Vegetación.....	100
3.8.3.2.	Diámetro mayor.....	100
3.8.3.3.	Ecogenicidad.....	100
3.8.3.4.	Movilidad.....	100
3.8.3.5.	Morfología.....	101
3.8.3.6.	Complicaciones perianulares.....	101
a.	Absceso.....	101
b.	Pseudoaneurisma.....	101
c.	Fístula.....	101
3.8.3.7.	Perforación .....	101
3.8.3.8.	Rotura.....	101
3.8.3.9.	Dehiscencia protésica.....	102
3.8.3.10.	Insuficiencia valvular.....	102

**4. Análisis estadístico .....102**

**RESULTADOS.....103**

1. Características generales del grupo de estudio.....	106
1.1. Tamaño de las vegetaciones.....	107
1.2. Número de vegetaciones.....	107
1.3. Porcentaje de endocarditis izquierdas y derechas.....	107
1.4. Porcentaje de episodios de endocarditis protésica.....	108
1.5. Características epidemiológicas.....	108
1.5.1. Sexo.....	108
1.5.2. Edad.....	108
1.5.3. Episodios referidos desde otros centros.....	108
1.5.4. Origen nosocomial de la infección.....	108
1.5.5. Comorbilidades.....	108
1.5.6. Tratamiento anticoagulante.....	109
1.5.7. Profilaxis antibiótica.....	109
2. Análisis univariado. Características de los episodios en relación con el tamaño de la vegetación en el primer ETE.....	109
2.1. Lesión cardíaca predisponente .....	109
2.1.1. Cardiopatía reumática.....	109
2.1.2. Cardiopatía degenerativa.....	109
2.1.3. Cardiopatía mixoide.....	109
2.1.4. Cardiopatía congénita.....	110
2.1.5. Portadores de marcapaso/desfibrilador automático implantable.....	110
2.1.6. Endocarditis previa.....	110
2.1.7. Episodios sin cardiopatía estructural subyacente.....	110
2.1.8. Otras cardiopatías.....	111
2.2. Formas de presentación clínica.....	111
2.2.1. Curso agudo/ subagudo.....	111
2.2.1.1. Tratamiento antibiótico previo.....	112
2.2.2. Presentación cardiológico.....	112
2.2.2.1. Soplo de nueva aparición.....	113

2.2.2.2.	Insuficiencia cardiaca.....	113
2.2.2.3.	Bloqueo aurículo-ventricular de nueva aparición.....	114
2.2.2.4.	Otras formas de presentación cardiológica .....	114
2.2.3.	Fiebre y síndrome constitucional .....	114
2.2.4.	Presentación neurológica.....	115
2.2.4.1.	Accidente cerebrovascular .....	115
2.2.4.2.	Confusión y coma.....	115
2.2.5.	Presentación renal.....	116
2.2.6.	Presentación abdominal.....	116
2.2.7.	Presentación pulmonar.....	116
2.2.8.	Presentación reumática.....	117
2.2.9.	Cutánea.....	117
2.3.	Foco de infección.....	117
2.4.	Datos microbiológicos.....	118
2.4.1.	Rendimiento de los cultivos.....	118
2.4.2.	Tamaño de la vegetación en función del microorganismo causal.....	119
2.4.3.	Endocarditis sin germen identificado (cultivos negativos).....	123
2.4.4.	Sensibilidad a antibióticos.....	123
2.5.	Datos ecocardiográficos.....	124
2.5.1.	Intervalo de tiempo desde el ingreso hasta el primer ETE.....	124
2.5.2.	Localización de la infección.....	125
2.5.3.	Tamaño de vegetación en función de la válvula afectada.....	126
2.5.3.1.	Endocarditis izquierda frente a derecha.....	126
2.5.3.2.	Endocarditis sobre válvula nativa izquierda.....	126
2.5.3.3.	Endocarditis protésica.....	126
2.5.4.	Movilidad y densidad.....	127
2.5.5.	Destrucción valvular y tamaño de la vegetación.....	128
2.5.6.	Complicaciones perianulares .....	128
2.6.	Anatomía Patológica.....	129
2.7.	Curso clínico.....	129
2.7.1.	Insuficiencia cardiaca.....	130
2.7.2.	Embolias .....	130

2.7.2.1.	Localización de las embolias.....	130
2.7.2.2.	Distribución temporal de las embolias.....	131
a.	Antes del inicio del tratamiento antibiótico correcto.	131
b.	Después del inicio del tratamiento antibiótico correcto.....	131
c.	Antes y después del inicio del tratamiento antibiótico correcto.....	131
2.7.3.	Infección persistente.....	132
2.7.4.	Shock séptico.....	132
2.7.5.	Cirugía cardíaca.....	132
2.7.5.1.	Momento de la cirugía cardíaca.....	133
2.7.5.2.	Indicaciones de cirugía cardíaca.....	133
2.7.6.	Mortalidad intrahospitalaria.....	134
2.7.6.1.	Mortalidad y tamaño de vegetación.....	134
2.7.6.2.	Factores asociados a exceso de mortalidad (análisis univariado).....	134
2.7.6.3.	Causas de muerte.....	135
3.	Análisis de regresión logística: factores determinantes del tamaño de vegetación en el primer ecocardiograma transesofágico.....	136
4.	Análisis multivariado: implicaciones pronósticas del tamaño de vegetación en el primer ecocardiograma transesofágico.....	137
	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>141</b>
1.	Introducción .....	143
2.	Particularidades metodológicas.....	144
3.	Características generales del grupo de estudio: novedades epidemiológicas.....	145
4.	Tamaño de las vegetaciones.....	147
5.	Factores determinantes del tamaño de la vegetación en el primer ETE...	148
5.1.	Influencia de la base anatómica: localización de la infección y lesión subyacente .....	148
5.2.	Influencia del huésped .....	152
5.3.	Influencia del microorganismo causal .....	154

6. Implicaciones pronósticas del tamaño de la vegetación en el primer ETE.....	155
6.1. Influencia del tamaño de vegetación en la aparición de embolias.....	156
6.2. Influencia del tamaño de vegetación en la necesidad de cirugía cardiaca.....	161
6.3. Influencia del tamaño de vegetación en los signos de infección persistente y el shock séptico.....	165
6.4. Influencia del tamaño de vegetación en la insuficiencia cardiaca y la mortalidad.....	166
7. Limitaciones .....	168
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>169</b>
En relación a los elementos determinantes del tamaño de la vegetación en el primer ecocardiograma transesofágico en la endocarditis infecciosa...	171
En relación a las implicaciones pronósticas del tamaño de vegetación en el primer ecocardiograma transesofágico en la endocarditis infecciosa.....	171
Implicaciones prácticas de las Conclusiones en el tratamiento de los pacientes con Endocarditis Infecciosa.....	172
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>173</b>

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla 1.</b> Criterios de Durack para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa.....	43
<b>Tabla 2.</b> Criterios modificados de Li y cols para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa.....	44
<b>Tabla 3.</b> Ventajas del ETE sobre el ETT.....	45
<b>Tabla 4.</b> Indicaciones del ETE en la endocarditis infecciosa.....	47
<b>Tabla 5.</b> Probabilidad pretest de EI según las características del paciente .....	49
<b>Tabla 6.</b> Lesiones cardíacas predisponentes.....	111
<b>Tabla 7.</b> Formas de presentación clínica.....	112
<b>Tabla 8.</b> Puertas de entrada.....	118
<b>Tabla 9.</b> Métodos de identificación del germen causal.....	119
<b>Tabla 10.</b> Perfil microbiológico .....	120
<b>Tabla 11.</b> Distribución de la afectación valvular.....	125
<b>Tabla 12.</b> Movilidad y densidad.....	128
<b>Tabla 13.</b> Complicaciones perianulares.....	128
<b>Tabla 14.</b> Duración del ingreso, factores asociados.....	129
<b>Tabla 15.</b> Complicaciones durante el ingreso.....	130
<b>Tabla 16.</b> Distribución temporal de las embolias.....	131
<b>Tabla 17.</b> Indicaciones de cirugía.....	134
<b>Tabla 18.</b> Factores asociados a mortalidad (univariado).....	135
<b>Tabla 19.</b> Implicaciones pronósticas del tamaño de vegetación en el primer ETE.....	138
<b>Tabla 20.</b> Factores determinantes de insuficiencia cardíaca (análisis multivariado).....	139
<b>Tabla 21.</b> Factores determinantes de mortalidad (análisis multivariado).....	139
<b>Tabla 22.</b> Factores determinantes del riesgo de embolias .....	157
<b>Tabla 23.</b> Factores determinantes de la necesidad de cirugía.....	163
<b>Figura 1.</b> Selección del grupo de estudio.....	105
<b>Figura 2.</b> Distribución y cuartiles de los tamaños de vegetación.....	107
<b>Figura 3.</b> Microorganismo causal y tamaño de vegetación.....	121
<b>Figura 4.</b> Tiempo desde el ingreso hasta la realización del primer ETE.....	124
<b>Figura 5.</b> Tamaño de vegetación y localización de la infección.....	127
<b>Figura 6.</b> Factores determinantes del tamaño de vegetación en el primer ETE.....	137

## ABREVIATURAS





<b>ACV</b>	accidente cerebrovascular
<b>ADVP</b>	adicto a drogas por vía parenteral
<b>AIT</b>	accidente isquémico transitorio
<b>AV</b>	aurículo-ventricular
<b>CIV</b>	comunicación interventricular
<b>CMI</b>	concentración mínima inhibitoria
<b>DAI</b>	desfibrilador automático implantable
<b>DE</b>	desviación estándar
<b>EI</b>	endocarditis infecciosa
<b>EPOC</b>	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>ETT</b>	ecocardiograma transtorácico
<b>ETE</b>	ecocardiograma transesofágico
<b>FEVI</b>	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
<b>HACEK</b>	<i>Haemophilus</i> spp. ( <i>H. parainfluenzae</i> , <i>H. aphrophilus</i> , <i>H. paraphrophilus</i> , <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , y <i>Kingella kingae</i> )
<b>IC</b>	intervalo de confianza
<b>ICE</b>	<i>International Collaboration on Endocarditis</i>
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>PCR</b>	reacción en cadena de la polimerasa
<b>RM</b>	resonancia magnética
<b>RR</b>	riesgo relativo
<b>SAMR</b>	<i>S.aureus</i> resistente a meticilina
<b>SNC</b>	sistema nervioso central
<b>VIH</b>	virus de la inmunodeficiencia humana



***“Creo que nos enfrentamos con más preguntas que respuestas respecto al complicado asunto de lo que las vegetaciones representan y predicen en los pacientes con endocarditis infecciosa”***

*Holenarasipur R. Vikram, 2007*



# RESUMEN



## **1. Introducción**

A pesar de todos los recientes avances diagnósticos y el amplio armamentario terapéutico, la endocarditis infecciosa sigue siendo una enfermedad grave que conlleva una elevada mortalidad intrahospitalaria. La vegetación es la lesión más característica de la enfermedad, y se considera un criterio diagnóstico. El ecocardiograma es la herramienta fundamental para su detección. Sin embargo, sigue existiendo controversia respecto a cuáles son los factores que determinan el tamaño de la vegetación. Es más, a pesar de ser una parte integral de la fisiopatología y diagnóstico de la enfermedad, la contribución del tamaño de la vegetación al pronóstico de la enfermedad sigue siendo objeto de debate. Se ha realizado un gran esfuerzo para identificar a los pacientes de alto riesgo que se podrían beneficiar de un tratamiento agresivos. Diferentes estudios han llegado a diferentes conclusiones, debido a la variabilidad en su metodología, a los criterios diagnósticos, al escaso número de pacientes incluidos, al carácter retrospectivo o prospectivo, y al uso del ecocardiograma transtorácico o transesofágico.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, se ha llevado a cabo este estudio, basado en los hallazgos del primer ecocardiograma transesofágico en el episodio de endocarditis. La hipótesis y objetivos de esta Tesis se describen a continuación.



## **2. Hipótesis y objetivos**

Hipótesis.

1. El tamaño de la vegetación medido en el primer ecocardiograma transesofágico está determinado por una combinación de factores epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y anatómicos del episodio de endocarditis.
2. El tamaño de vegetación medido en el primer ecocardiograma transesofágico tiene implicaciones pronósticas en términos de complicaciones evolutivas, necesidad de cirugía y riesgo de muerte intrahospitalaria .

Con la finalidad de demostrar estos supuestos, los objetivos concretos del estudio son los siguientes:

Objetivos.

1. Estudiar la asociación entre el tamaño de vegetación medido en el primer ecocardiograma transesofágico y las características epidemiológicas, cardiopatía subyacente, forma de presentación clínica, datos ecocardiográficos, de laboratorio y microbiológicos del episodio.
2. Estudiar la asociación entre el tamaño de vegetación medido en el primer ecocardiograma transesofágico y las siguientes complicaciones: ocurrencia de embolias arteriales, insuficiencia cardíaca, signos de infección persistente, shock séptico, necesidad de cirugía y riesgo de muerte intrahospitalaria.

### **3. Material y métodos**

Estudio clínico prospectivo multicéntrico. Se incluyó de forma consecutiva a todos los pacientes ingresados en 4 centros terciarios con el diagnóstico de endocarditis definitiva y vegetaciones medidas en el primer ecocardiograma transesofágico, entre Abril de 1996 y Mayo de 2005. Para cada caso se recogió información epidemiológica, forma de presentación clínica, datos microbiológicos, ecocardiográficos, curso clínico, complicaciones, necesidad de cirugía cardíaca y mortalidad. Las características basales se relacionaron con el tamaño de vegetación mediante análisis univariado. Para identificar los factores determinantes del tamaño de vegetación al ingreso, las variables con asociación estadísticamente significativa en el análisis univariado y las clínicamente relevantes se incluyeron en un modelo de regresión logística. Las implicaciones pronósticas del tamaño de vegetación fueron estudiadas mediante análisis multivariado. Los acontecimientos adversos, considerados de forma individual, fueron: necesidad de cirugía, embolias, infección persistente, shock séptico y mortalidad.

### **4. Resultados**

La cohorte clínica consistió en 330 episodios, de los que 281 fueron endocarditis izquierdas, y 49 fueron endocarditis derechas. En la mayor parte de los casos estuvo afectada la válvula mitral (41,8%). Hubo 93 endocarditis protésicas. El tamaño medio de vegetación al ingreso fue de  $14,45 \pm 7,66$  mm (rango, 0,5 a 47 mm). Mediante análisis univariado, se encontraron vegetaciones más grandes en las endocarditis mitrales ( $15,36 \pm 7,93$  vs  $13,71 \pm 7,34$  mm,  $p=0,05$ ), en las endocarditis sobre cable de marcapaso ( $17,85 \pm$

8,76 vs  $14,15 \pm 7,51$  mm,  $p=0,01$ ), y en los casos con embolias ocurridas antes del inicio del tratamiento antibiótico correcto ( $16,46 \pm 9,13$  mm, vs  $13,99 \pm 7,21$  mm,  $p=0,02$ ). Las vegetaciones fueron más pequeñas en las endocarditis protésicas ( $12,14 \pm 6,54$  mm vs  $15,36 \pm 7,88$  mm,  $p=0,001$ ) y en los casos en los que se detectó un bloqueo AV de nueva aparición ( $11,22 \pm 4,96$  mm vs  $14,74 \pm 7,79$  mm,  $p=0,02$ ). No hubo diferencias en el tamaño de vegetación en función del microorganismo causal. Las embolias se asociaron a vegetaciones de mayor tamaño, ( $15,82 \pm 8,56$  vs  $13,93 \pm 7,23$  mm,  $p=0,04$ ), especialmente cuando afectaban al hígado, el bazo o el riñón. Mediante análisis univariado se detectaron otras asociaciones entre tamaño de vegetación y complicaciones. Es el caso del shock séptico ( $18,94 \pm 8,79$  vs  $13,85 \pm 7,30$  mm,  $p<0,001$ ) y los signos de infección persistente ( $15,66 \pm 7,72$  vs  $13,74 \pm 7,54$  mm,  $p=0,02$ ). La mortalidad intrahospitalaria fue del 29%.

Mediante regresión lineal se identificaron los siguientes factores determinantes del tamaño de vegetación al ingreso: la posición aórtica (diferencia media -2,3 mm), la infección de una prótesis metálica (diferencia media -5,11 mm), y las embolias antes del inicio del tratamiento antibiótico correcto (diferencia media 3,3 mm). Mediante análisis multivariado, se determinó que el tamaño de vegetación en el primer ETE tiene influencia pronóstica sobre la aparición de embolias en cualquier momento del episodio: Riesgo Relativo (RR) 1,04 (Intervalo de Confianza 95%: 1,01-1,09,  $p=0,04$ ); la necesidad de cirugía: RR 1,05 (1,02-1,09,  $p=0,02$ ); la persistencia de los signos de infección: RR 1,03 (0,99-1,07,  $p=0,05$ ), y el shock séptico: RR 1,08 (1,02-1,15,  $p=0,007$ ).

## **5. Discusión**

Esta tesis presenta una serie amplia de vegetaciones medidas al ingreso mediante ecocardiograma transesofágico. Los datos muestran que el tamaño medio de vegetación en la actualidad es superior al clásicamente considerado como “grande” (10 mm), probablemente gracias a los avances tecnológicos (ETE multiplano).

En este trabajo se han considerado todos los posibles factores que pueden influir en el crecimiento de la vegetación, y se revisa la amplia bibliografía existente al respecto. Cabe destacar que, aunque la mayor parte de los episodios se debieron a *S. aureus* (22,42%), clásicamente asociado a tamaños de vegetación grandes, no hemos encontrado esta relación. Sin embargo, hemos encontrado que el tamaño de vegetación depende fundamentalmente de factores anatómicos: afectación aórtica y prótesis metálicas. Probablemente, la anatomía de la raíz aórtica y las elevadas velocidades de flujo a través del tracto de salida del ventrículo izquierdo limiten el crecimiento de la vegetación. Respecto a las endocarditis sobre prótesis metálica, las características de estas infecciones, que son verdaderamente perianulitis, más que infección valvular, condicionan el que las vegetaciones sean pequeñas. Por último, el hallazgo de vegetaciones más grandes en los casos donde las embolias ya habían ocurrido antes del ingreso es llamativo, porque significa que, a pesar de haber perdido ya un fragmento, estas vegetaciones conservan una gran dimensión.

Respecto a la importancia pronóstica del tamaño de vegetación al ingreso, el papel del tamaño de vegetación como indicación quirúrgica sigue siendo controvertido. En nuestra serie hemos encontrado una asociación

independiente entre ambos, que sugiere la necesidad de actitudes agresivas cuando se encuentran vegetaciones grandes. Por supuesto, serán necesarios más estudios que ayuden a aclarar el beneficio de la cirugía en este contexto. Aunque encontramos mayor riesgo de embolias en relación con el tamaño de vegetación, no hemos podido demostrar un riesgo incrementado para nuevas embolias una vez iniciado el tratamiento antibiótico. Este hecho probablemente se explique por la drástica reducción del riesgo embólico pasadas dos semanas de tratamiento antibiótico correcto. Finalmente, no encontramos asociación independiente entre el tamaño de vegetación al ingreso y la mortalidad intrahospitalaria, determinada por la insuficiencia cardíaca, el shock séptico y la infección protésica.

## **6. Conclusiones**

El tamaño de la vegetación al ingreso medido con ecocardiograma transesofágico está determinado fundamentalmente por factores anatómicos. Las vegetaciones que ya han embolizado conservan un gran tamaño.

El tamaño de vegetación al ingreso se asocia de forma independiente a un mayor riesgo de embolias totales, pero no a nuevas embolias una vez iniciado el tratamiento antibiótico adecuado. El tamaño de vegetación al ingreso se asocia también a una mayor probabilidad de necesitar cirugía cardíaca, a signos de infección persistente y al shock séptico.

# INTRODUCCIÓN



## **1. Endocarditis infecciosa. Generalidades.**

### **1.1. Definición**

El término endocarditis infecciosa designa las infecciones que asientan en el endotelio de las válvulas cardíacas. Conceptualmente, incluye también a las infecciones que asientan sobre el endotelio mural, el que recubre los cortocircuitos arteriovenosos, y a las que afectan al material protésico intracardiaco. Suelen ser de causa bacteriana y, con menor frecuencia, fúngica.

Las primeras descripciones de la enfermedad se atribuyen a un médico del Renacimiento Francés, Jean Francois Fernel, alrededor del 1500 (1), y los primeros apuntes escritos los atribuye Major a Lazare Rivière quien, en 1646, habría escrito en un informe de autopsia: “en el ventrículo izquierdo del corazón, se encontraron carúnculas redondeadas, parecidas a la sustancia del pulmón, la mayor de las cuales se parecía a un puñado de avellanas relleno la abertura de la aorta” (2). La primera descripción de las vegetaciones se debe a Jean Nicolas Corvisart (1755-1821), en 1806, pocos años después de la muerte de Wolfgang Amadeus Mozart, en 1791, víctima con toda probabilidad de una endocarditis subaguda complicada con embolias cerebrales (3). En 1885, Sir William Osler, en sus “Gulstonian Lectures”, presenta por primera vez de forma global el concepto de “endocarditis maligna”, resaltando ya entonces las especiales dificultades para su diagnóstico (4). El término histórico de “endocarditis bacteriana” se sustituyó posteriormente por el de “endocarditis infecciosa”. Esta nueva nomenclatura se debe a Thayer (5) y fue generalizada por Lerner y Weinstein (6). En sentido estricto, y considerando que la infección



se puede deber a hongos, y no sólo a bacterias, esta terminología es la empleada en la actualidad.

### 1.2. Epidemiología

La endocarditis infecciosa es una enfermedad poco frecuente. Su incidencia oscila entre 1,7 y 6,2 casos por 100.000 personas-año (7, 8). En España, la incidencia estimada es de 500 a 2400 casos anuales. Esta incidencia es mayor en hombres que en mujeres, con una relación de 1,5-3:1, que se amplía aún más en edades avanzadas de la vida (9). Recientemente, el “*Euro Heart Survey*” sobre enfermedades valvulares arrojó una frecuencia de endocarditis infecciosa del 3,2% entre pacientes con enfermedad valvular (10).

A lo largo del siglo XX han tenido lugar varios cambios en la epidemiología de la enfermedad. La desaparición de la fiebre reumática en Europa Occidental y Norteamérica, que podría haber hecho disminuir los casos de endocarditis infecciosa, se ha visto compensada por un aumento significativo de la cardiopatía degenerativa y, con frecuencia, los pacientes con endocarditis infecciosa son ancianos (10-12). Por otro lado, la cirugía de sustitución valvular es en la actualidad un procedimiento habitual y, a pesar de la profilaxis antibiótica, la endocarditis protésica, de elevada mortalidad, tiene todavía una tasa de incidencia en torno al 2% (13).

Además, la generalización de los procedimientos invasivos, tanto diagnósticos como terapéuticos, ha dado lugar a un grupo diferenciado de endocarditis infecciosas de origen nosocomial, cuya frecuencia no es menor de un 10% a 15% de los casos de endocarditis atendidos en un hospital (14). En un estudio prospectivo y multicéntrico realizado en Grecia entre 2000 y 2004 se encontró un 21% de episodios nosocomiales (15). Como en otros estudios, los

pacientes con endocarditis nosocomial presentaban mayor porcentaje de comorbilidades que aquellos pacientes que habían adquirido la infección en la comunidad. El número de pacientes portadores de prótesis era superior y el 50% habían sido sometidos a algún tipo de intervención vascular. Estos episodios tienen un perfil microbiológico especial, con mayor frecuencia de casos causados por enterococos. Además, la mortalidad de este grupo es superior a la de los episodios comunitarios.

Otro grupo específico de pacientes, más numeroso durante la década de los 80 y los 90, es el de los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP). Se trata de adultos jóvenes (20 a 35 años de edad), en los que la incidencia de endocarditis infecciosa, en Estados Unidos, se sitúa entre un 1% y un 5% al año. Frente al descenso en el número de pacientes ADVP, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha experimentado un preocupante aumento en este mismo periodo de tiempo. En los pacientes VIH no ADVP, la endocarditis es rara, con incidencia similar a los pacientes no VIH, y no parece que el VIH por sí mismo sea un factor de riesgo para endocarditis, a pesar del compromiso inmunológico que conlleva (16-18).

Una interesante meta-regresión ha resumido estos cambios epidemiológicos, recogiendo datos de 15 estudios publicados en 7 países, desde 1969 hasta 2000 (19). En el análisis no ajustado se apreció un descenso en el número de pacientes con enfermedad reumática subyacente, aunque en el análisis ajustado por país la diferencia no alcanzó significación estadística. También se pudo detectar un incremento del número de pacientes tratados quirúrgicamente, a razón de 7% por país y década, así como un aumento en

pacientes portadores de prótesis valvular del 7% por país y década. No se encontraron modificaciones en el patrón microbiológico.

La incidencia de endocarditis infecciosa en la edad pediátrica no es bien conocida, aunque se cree que es menor que en el adulto (20). En la serie de Castillo y cols., un 10% de los casos de endocarditis infecciosa en pacientes no drogadictos ocurrieron en niños (21). La mayor parte de los episodios infantiles ocurren en pacientes con cardiopatías congénitas, aunque cada vez son más los casos nosocomiales en niños sin cardiopatía predisponente.

### 1.3. Perfil microbiológico

En la actualidad, los gérmenes aislados con más frecuencia son los estafilococos, tanto *S.aureus* como *S. coagulasa* negativo (22, 23), aunque algunas series recientes aún refieren mayor frecuencia de estreptococos (24). Esta elevada frecuencia de endocarditis por *S.aureus* es el reflejo del incremento de bacteriemias por este germen en relación con el medio hospitalario, y lleva parejo un aumento en los casos por *S.aureus* resistente a la meticilina (25). El estafilococo coagulasa negativo ha surgido en los últimos años como una importante causa de endocarditis sobre válvula nativa, tanto adquirido en la comunidad como en el medio hospitalario, en relación en este caso con catéteres y otros procedimientos (26). Es bien conocida su tendencia a colonizar los dispositivos protésicos intracavitarios. Entre los estreptococos, los más frecuentes como causantes de endocarditis son los que habitan en la cavidad oral: *Streptococcus sanguis*, *Strep. mutans* y *Strep. mitis*, siendo excepcionales los casos resistentes a penicilinas (27). *S.bovis* es menos frecuente, y se asocia a patología colónica. *S.agalactiae*, clásicamente asociado a mujeres gestantes o de parto con valvulopatía reumática, se

encuentra actualmente en pacientes ancianos con comorbilidades y valvulopatía izquierda (28). Los enterococos son más frecuentes en episodios de adquisición nosocomial, en relación con manipulaciones gastrointestinales y genitourinarias. También de adquisición nosocomial, característicamente en pacientes en cuidados intensivos, son las pseudomonas, gérmenes de alta virulencia y causa poco frecuente de endocarditis. La endocarditis fúngica supone el 1,3 a 6% de los casos. La mayoría se deben a *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., y afectan a dos grupos de pacientes: los ADVP y los inmunocomprometidos. Conllevan una elevada mortalidad (29). Por último, *Coxiella burnettii*, *Chlamydia* spp., *Brucella* spp., *Bartonella* spp., *Tropheryma wipylei*, *Mycoplasma* spp. y *Legionella* spp. pueden también causar endocarditis, aunque los casos son raros.

#### 1.4. Patogenia

El endotelio sano que recubre las válvulas suele ser resistente a la colonización por microorganismos. Algunos gérmenes tienen capacidad para infectar válvulas sanas. El desarrollo de la endocarditis es el resultado de la combinación del daño endotelial con los microorganismos, el medio interno hemostático, el sistema inmune del paciente, las características anatómicas del corazón, las propiedades de superficie y toxinas producidas por los microorganismos, y el foco de sepsis que ha causado la bacteriemia.

El papel del daño endotelial se refuerza con el hecho de que las vegetaciones suelen aparecer en los sitios donde se produce la lesión secundaria al flujo turbulento transvalvular, es decir, en el aspecto auricular de las válvulas aurículo-ventriculares, y en el ventricular de las semilunares (30).

El poder patogénico de los gérmenes causantes de endocarditis reside en su capacidad para activar a las plaquetas y formar vegetaciones. La lesión endotelial produce exposición de proteínas subendoteliales como el colágeno, la fibronectina, la laminina y la vitronectina. Todas ellas son reconocidas por los receptores glucoproteicos de la membrana de la plaqueta, induciendo fenómenos de activación y consecuentes adhesión y agregación. De esta manera, se formará un depósito de fibrina y plaquetas, en principio estéril, pero susceptible de ser colonizada por microorganismos. Además, los gérmenes disponen de características patogénicas propias. Los estreptococos viridans, *S.aureus* y *C.albicans* producen exopolisacáridos que les permiten crecer enclaustrados en biocapas, protegidos de los mecanismos defensivos del huésped. *S.epidermidis* produce una variante de los exopolisacáridos llamado “slime”, que le permite unirse a los dispositivos y prótesis intravasculares. Los estreptococos que producen glucanos y dextranos tienen mayor capacidad para generar endocarditis que los que no los producen (31-35). *S.aureus* tiene la capacidad de unirse directamente a la plaqueta y estimularla rápidamente. Además, posee una proteína de superficie, Fbe, ligadora del fibrinógeno, mediante la cual se incluye en la vegetación estéril y estimula a la plaqueta. También es capaz de unirse a la célula endotelial sana e invadirla, dando lugar a la producción de factor tisular. Esta última característica podría explicar las infecciones de válvulas aparentemente sanas por *S.aureus*.

El ciclo de adherencia, crecimiento del microorganismo, y depósito de plaquetas y fibrina se repite de forma indefinida, a medida que crece la vegetación. Tal es la importancia de la plaqueta y la agregación, que la antiagregación ha sido considerada para analizar su posible papel en el riesgo

de embolias y como arma terapéutica. Un análisis reciente ha observado que los pacientes tratados crónicamente con antiagregantes por razones no infecciosas tenían en la endocarditis menor riesgo de embolias que los demás (36). Sin embargo, el tratamiento con aspirina en otro estudio para tratar de reducir el riesgo embolígeno no sólo no lo consiguió, sino que además se observó un incremento en las complicaciones hemorrágicas (37, 38).

Mientras no han sido tratadas, las vegetaciones son avasculares. Después del tratamiento antibiótico pueden aparecer fibrina y neovasos, por lo que con mucha frecuencia las vegetaciones estériles permanecen in situ por largo tiempo después del tratamiento antibiótico correcto (39).

#### 1.5. Anatomía patológica

El análisis histológico se considera el patrón oro para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa (40). La vegetación es la lesión fundamental en la endocarditis infecciosa. Histológicamente, se compone de fibrina, plaquetas, microorganismos y células inflamatorias, fundamentalmente polimorfonucleares. En la endocarditis aguda se pueden encontrar gran número de microorganismos en la vegetación, que se identifican mediante tinción histológica. En las formas subagudas, el infiltrado inflamatorio contiene mononucleares, linfocitos e histiocitos, los microorganismos son escasos y se detectan datos de “reparación”: proliferación de vasos sanguíneos y, con la cronificación, calcificaciones (41-43).

Además de vegetaciones, otros hallazgos característicos de la endocarditis son el daño valvular en forma de rotura de cuerdas o perforaciones de velos. La extensión de la infección puede originar complicaciones en puntos especialmente débiles de la raíz aórtica,

concretamente la zona del seno coronario izquierdo y la continuidad mitroaórtica. La capa media de la raíz aórtica está poco vascularizada y es fina, lo que junto con las altas presiones que soporta la hace más susceptible a la invasión y destrucción. Esta afectación se puede manifestar como abscesos (cavidad cerrada con necrosis y material purulento), pseudoaneurisma (cavidad abierta que no contiene todas las capas de la pared, y puede formarse primariamente o por rotura de un absceso) o incluso fistulizar entre dos cavidades (44).

La afectación funcional valvular resultante es la insuficiencia, y el chorro regurgitante puede impactar sobre la cámara correspondiente dando lugar a focos locales de infección endotelial, que en la aurícula reciben el nombre de parches de McCallum.

En la endocarditis protésica metálica, la infección es fundamentalmente una perianulitis, donde los microorganismos infectan la fibrina y otros productos biológicos que han recubierto al anillo protésico. Por ello, la dehiscencia protésica y las complicaciones perianulares son frecuentes. En la endocarditis sobre prótesis biológica, se produce valvulitis del material protésico que suele acarrear una importante destrucción del mismo (45, 46).

## **2. Evaluación del paciente con endocarditis infecciosa**

### **2.1. Manifestaciones Clínicas**

El conjunto sindrómico clásico incluye la fiebre, el soplo de insuficiencia valvular de nueva aparición y las manifestaciones periféricas. Cuando está presente, la sospecha clínica es clara y rápidamente se dirige el diagnóstico en este sentido. Pero muchas veces, la forma de presentación no es predominantemente cardíaca, pudiendo retrasarse el diagnóstico al no estar

presente desde el principio esta posibilidad. En ocasiones, la evolución es tan tórpidas y larga que se sospecha cualquier otro tipo de proceso consumptivo antes que la endocarditis; sobre todo, cuando las manifestaciones son sólo las inespecíficas de las enfermedades crónicas y el médico no está familiarizado con la endocarditis infecciosa (47).

Las manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa vienen determinadas por cuatro mecanismos patogénicos (48):

1. El particular asiento del foco infeccioso determina que exista una bacteriemia continua, que da lugar a los síntomas constitucionales: fiebre, pérdida de peso, astenia y anorexia, tiritona, y a los datos analíticos de leucocitosis, anemia y elevación de reactantes de fase aguda.
2. La infección y destrucción local y la extensión perianular de la infección dan lugar a la insuficiencia valvular, alteraciones de la conducción y a insuficiencia cardíaca.
3. El constante proceso de formación y destrucción de componentes que tiene lugar en la vegetación, junto con la fragmentación de las estructuras dañadas, puede dar lugar a la suelta de material a distancia que, alojadas en otros órganos, constituyen las embolias. Los sitios de destino preferentes son el sistema nervioso central, las vísceras abdominales y las extremidades.
4. La activación del sistema inmune produce formación de inmunocomplejos circulantes que probablemente son responsables de muchas de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, así como de las reumatológicas y la glomerulonefritis.



De cada uno de los mecanismos citados se deducen las posibles formas de presentación clínica y complicaciones. La afectación cardíaca se manifiesta fundamentalmente con datos de insuficiencia valvular, insuficiencia cardíaca y, en ocasiones, con alteraciones de la conducción. Es frecuente que exista cierto grado de síndrome constitucional. La fiebre es muy habitual, pero algunos grupos de pacientes, como los ancianos o los inmunodeprimidos, pueden no presentarla y ello no debe hacer descartar el diagnóstico (49). La presencia de signos de focalidad neurológica debe hacer sospechar la existencia de embolias; otros signos inespecíficos de afectación neurológica (bajo nivel de conciencia, confusión) pueden estar presentes. Los datos de daño renal pueden ser secundarios a múltiples factores, desde que sea la puerta de entrada hasta la presencia de embolias o glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos. En cuanto a los síntomas abdominales, salvo en casos de procedimientos previos claramente asociados, suelen obedecer a isquemia por embolia o bajo gasto. Las artralgias son muy frecuentes y su causa no está bien aclarada; la artritis séptica se debe en más casos a embolias sépticas que a infección primaria y puerta de entrada. Los datos de afectación pulmonar (infartos por embolias, pleuritis) ayudan a sospechar el diagnóstico en pacientes con endocarditis derecha. Finalmente, las clásicas manifestaciones cutáneas (nódulos de Osler, manchas de Janeway) son raras, siendo más frecuentes las lesiones necróticas por microembolias en episodios por gérmenes muy virulentos.

### 2.2. Complicaciones

Los principales determinantes de las complicaciones en la endocarditis infecciosa son:

1. La destrucción valvular y de las estructuras adyacentes (complicaciones cardíacas).
  2. La suelta de embolias procedentes de las vegetaciones, con componente obstructivo y potencialmente infeccioso.
- 2.2.1. Insuficiencia cardíaca y alteraciones de la conducción aurículo-ventricular (complicaciones cardíacas).

La insuficiencia cardíaca congestiva es una de las complicaciones con peor pronóstico entre todas las asociadas a la endocarditis infecciosa, y es la principal indicación de cirugía antes de completar un ciclo de tratamiento antibiótico correcto. Su frecuencia de aparición, según los datos obtenidos en el *Euro Heart Survey* en endocarditis infecciosas, es del 58% (55% en endocarditis sobre válvula nativa y 65% en endocarditis protésicas) (10). En un estudio reciente de endocarditis izquierdas, San Román y cols encontraron que el riesgo relativo de muerte o necesidad de cirugía cuando existe insuficiencia cardíaca (no shock) al ingreso es de 2,3 (50). No sólo durante el episodio agudo, sino que también a medio plazo ejerce un impacto negativo sobre el pronóstico del paciente (51).

La insuficiencia cardíaca congestiva se debe a la destrucción valvular y es más frecuente en los casos de endocarditis sobre la válvula aórtica (22). La presencia de gérmenes altamente virulentos y destructivos, fundamentalmente *S.aureus*, incrementa también el riesgo de presentar esta complicación. Dada su gravedad, es fundamental la exploración clínica del paciente, y la realización de un ecocardiograma para el análisis de la función valvular y cardíaca cuando se detectan signos y síntomas de congestión o bajo gasto cardíaco.

El otro grupo de complicaciones cardíacas en la endocarditis es el debido a la extensión local de la infección, dando lugar a abscesos, pseudoaneurismas y fístulas. Estas lesiones se originan por la invasión bacteriana, que da lugar a la destrucción del tejido y a la formación de abscesos. Son complicaciones frecuentes, sobre todo en las endocarditis protésicas (56%) (52), y comportan mal pronóstico tanto por las consecuencias de la destrucción tisular (complicaciones hemodinámicas, bloqueo AV) como por el fracaso en el control de la infección. Concretamente, la infección y destrucción de la unión mitroaórtica y su trígono, por el que transcurre el haz de His, pueden dar lugar a la aparición de bloqueo aurículo-ventricular o a un agravamiento del preexistente.

### 2.2.1. Embolias arteriales

Las embolias ocurren en un 22% a 50% de los episodios y constituyen una temible complicación de esta enfermedad (53). Se producen por la suelta de las vegetaciones, de forma total o parcial, conteniendo por tanto material inflamatorio, agregados plaquetarios, fibrina y gérmenes, que se depositan en el lecho arterial visceral, de las extremidades o, lo más peligroso, en el lecho vascular cerebral. Entre los factores que incrementan su riesgo de aparición, ampliamente discutidos, se encuentran la afectación valvular mitral (54-57), el germen responsable (con mayor riesgo para *S. aureus* y hongos) y el tamaño de vegetación (58). En la mayor parte de los casos las embolias ya están presentes antes de iniciar el tratamiento antibiótico, y su riesgo de aparición disminuye drásticamente una vez instaurado un tratamiento antibiótico correcto (59). Las embolias confieren un mal pronóstico a la enfermedad por cuanto incrementan la morbilidad asociada a un proceso ya de por sí grave. Respecto

a su papel como indicación quirúrgica, actualmente existe el acuerdo de que, por sí sola, la ocurrencia de una embolia no justifica la necesidad de cirugía valvular durante el episodio agudo (60, 61). Además del déficit funcional asociado al compromiso vascular, el depósito distal de material infeccioso puede dar lugar a la formación de aneurismas micóticos o abscesos, que requerirán un abordaje terapéutico añadido al de la endocarditis propiamente dicha. El promedio de casos con complicaciones neurológicas es del 30%, la gran mayoría en casos de endocarditis izquierda, y generalmente se deben a embolias o rotura de aneurismas micóticos. La incidencia de las manifestaciones relacionadas con el sistema nervioso central, sobre todo por embolias, tiende a ser mayor en casos de endocarditis causada por *S. aureus* y por enterobacterias (62). A menudo suceden en pacientes que necesitan anticoagulación, como son los portadores de prótesis mecánicas. En el estudio de Tornos y cols, el riesgo de hemorragia cerebral en pacientes anticoagulados fue del 29%, por lo que aconsejan en casos debidos a *S.aureus*, suspender la anticoagulación hasta haber superado la fase séptica de la enfermedad (63). Numerosos estudios han mostrado la influencia de las complicaciones neurológicas en la morbilidad y mortalidad de la endocarditis, con especial preocupación por la cirugía valvular. Para algunos autores, el riesgo de complicaciones hemorrágicas es máximo en los primeros días, mientras que para otros es precisamente en este periodo inicial donde aún se conserva la estanqueidad de la barrera hematoencefálica frente a la heparinización necesaria para la circulación extracorpórea (64, 65). Un trabajo reciente de Thuny y cols viene a arrojar luz sobre la importancia de las embolias cerebrales en cuanto a cirugía y mortalidad. En este trabajo, sólo las embolias

sintomáticas (ACV establecidos) conllevaron un peor pronóstico, mientras que los AIT y las embolias silentes se comportaron de forma benigna. El empeoramiento del estado neurológico en relación con la cirugía cardiaca fue infrecuente, y no se observó en ningún caso de embolias silentes o AIT. En base a estos resultados y a sus observaciones anteriores, estos autores promulgan la necesidad de cirugía en embolias silentes o AIT si la vegetación es grande, para prevenir la aparición de nuevas embolias sintomáticas. El grupo del *ICE (International Collaboration on Endocarditis Investigators)* llevó a cabo paralelamente un estudio prospectivo para analizar la incidencia de ACV en relación con el tratamiento antibióticos. Encontraron una incidencia de ACV de 4,82 / 1000 pacientes-día en la primera semana, y de 1,71/1000 en la segunda. Dado este acusado descenso, los autores rechazan la prevención de ACV como única indicación de cirugía (66).

Las embolias pueden ocurrir en otros territorios, destacando los órganos abdominales (hígado, bazo y riñón) donde se encuentran en aproximadamente un 10% de episodios (67). Estas embolias suelen tener un comportamiento más benévolo y los abscesos esplénicos o hepáticos son raros.

### **3. Diagnóstico de la endocarditis infecciosa**

El diagnóstico de la endocarditis depende de la sospecha clínica derivada de la presencia de los signos y síntomas típicos y de la demostración de la bacteriemia continua. En 1980 se publicó por primera vez una clasificación con criterios diagnósticos, que empleaban los datos clínicos, microbiológicos y anatomopatológicos (68). En 1994 Durack et al elaboraron una serie de criterios que integraban la predisposición del paciente, el germen aislado y la bacteriemia persistente, y los hallazgos ecocardiográficos con otros

datos clínicos y de laboratorio (tabla 1) (69); en años sucesivos se comprobó que la sensibilidad de estos criterios era mayor del 80%. También tenía una muy elevada especificidad y valor predictivo negativo (70, 71). Según estos criterios, el diagnóstico puede ser “definitivo”, “posible” o “rechazado”. Aspectos concretos observados en los últimos años han llevado a una revisión y modificación parcial de los mismos. En primer lugar, la categoría de “endocarditis posible” incluía a un número excesivo de pacientes, tanto por no poder rechazar el diagnóstico como por no poder asegurarlo. En segundo lugar, la bacteriemia por *S. aureus* se consideraba un criterio mayor sólo cuando era de adquisición comunitaria y en ausencia de un foco primario, dado que Nolan y Beaty habían comprobado que estas bacteriemias raramente se relacionaban con endocarditis cuando su adquisición era nosocomial o cuando existía un foco primario accesible al tratamiento (72). En tercer lugar, la serología para *Coxiella burnetii* se consideraba un criterio menor y, por último, los datos ecocardiográficos se basaban en la ecocardiografía transtorácica, porque en aquel momento no existía información suficiente sobre la ecocardiografía transesofágica en la endocarditis. Li y cols, una vez revisados estos aspectos, han introducido algunas modificaciones (tabla 2) (73). Así, la clasificación de “endocarditis posible” es ahora más estricta, mejorando la especificidad a expensas de una pequeña disminución de la sensibilidad; la bacteriemia por *S. aureus* se considera criterio mayor siempre, independientemente de su origen; el título de IgG antifase I  $\geq 1:800$  o un solo hemocultivo para *C. burnetii* se consideran criterio mayor, y se recomienda la realización de ecocardiograma transesofágico en pacientes con válvula protésica, en aquellos que reúnan

criterios clínicos de “endocarditis posible” y en los que tengan datos de extensión perianular de la infección.

Entre un 2,5 y un 31% de los episodios de endocarditis tienen hemocultivos negativos (74, 75). La causa principal es la administración previa de antibióticos, pero también puede deberse a que el germen responsable no crezca en los medios de cultivo habituales. En este último aspecto los criterios de la universidad de Duke no estaban suficientemente definidos. Actualmente se dispone de medios adicionales para identificar los microorganismos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de tejido valvular resecado en episodios de endocarditis con hemocultivos negativos (76-78). De la misma manera, las técnicas de serología y el cultivo directo de los tejidos afectados ayudan a identificar el germen responsable (79, 80). Es posible que en el futuro se incorporen nuevos criterios diagnósticos en relación con los episodios con hemocultivos negativos.

**TABLA 1. Criterios de Durack para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa**

Criterios mayores y menores modificados de la clasificación de Durack para el diagnóstico de endocarditis infecciosa	
<i>Criterios mayores</i>	<i>Criterios menores</i>
<p>1. Hemocultivos positivos para endocarditis infecciosa:</p> <p>a) Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>S. viridans</i></li> <li>- <i>S. bovis</i></li> <li>- HACEK</li> <li>- <i>S. aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario.</li> </ul> <p>b) Hemocultivos persistentemente positivos por microorganismos típicos de endocarditis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemocultivos con más de 12 h de separación tres de tres positivos o la mayoría de cuatro o más hemocultivos separados siempre que entre el primero y el último haya al menos una hora</li> </ul> <p>c) Un único hemocultivo positivo para <i>C. burnetii</i> o título de anticuerpos IgG antifase I <math>\geq 1:800</math>.</p>	<p>1. Predisposición: una cardiopatía predisponente o ser adicto a drogas por vía parenteral.</p> <p>2. Fiebre <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math></p> <p>3. Fenómenos vasculares: émbolos en arterias mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.</p> <p>4. Fenómenos inmunitarios (glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide).</p> <p>5. Evidencia microbiológica (hemocultivos positivos que no cumplen los criterios mayores, excluyendo un solo hemocultivo con estafilococos coagulasa negativos y microorganismos no asociados con endocarditis infecciosa) o evidencia serológica de infección por un microorganismo que produce endocarditis infecciosa.</p>
<p>2. Evidencia de afectación endocárdica:</p> <p>a) Ecocardiografía positiva (ETE recomendado en pacientes con válvula protésica, complicaciones perianulares y en pacientes con criterios de endocarditis posible o definitiva; ETT como primera prueba en otros pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vegetación en la válvula, en las estructuras adyacentes o en el choque del chorro de regurgitación valvular</li> <li>- Donde haya material implantado en ausencia de otra explicación anatómica</li> <li>- Absceso</li> <li>- Nueva dehiscencia parcial de una válvula protésica</li> </ul> <p>b) Nueva regurgitación valvular (incremento o cambio en un soplo preexistente no es suficiente)</p>	



**TABLA 2. Criterios modificados de Li y cols para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa**

CRITERIOS MODIFICADOS DE DURACK PARA EL DIAGNÓSTICO DE E. I.
<b>1. Definitiva</b> <b>A. Criterios patológicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microorganismos demostrados en la vegetación por cultivo o histología o en un émbolo periférico o en un absceso intracardíaco</li> <li>• Vegetación o absceso intracardíaco confirmados por histología</li> </ul> <b>B. Criterios clínicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos criterios mayores</li> <li>• Uno mayor y 3 menores, o</li> <li>• Cinco menores</li> </ul>
<b>2. Posible</b> <b>A.</b> 1 criterio mayor + 1 criterio menor, o <b>B.</b> 3 criterios menores
<b>3. Rechazo o descartada</b> <b>A.</b> Diagnóstico distinto que justifique los hallazgos <b>B.</b> Resolución de las manifestaciones clínicas con cuatro días o menos de tratamiento antibiótico <b>C.</b> Sin evidencia histológica de endocarditis infecciosa en cirugía o en autopsia tras cuatro días o menos de tratamiento antibiótico

### 3.1. Papel del ecocardiograma en la endocarditis Infecciosa

A pesar de que la vegetación es el elemento diferencial de la endocarditis infecciosa, no fue hasta la década de 1970 cuando se logró detectarla fuera de la cirugía o la necropsia. Las primeras observaciones de vegetaciones con modo M corresponden a Dillon y cols, en 1973 (81). A ellos les siguieron otros investigadores, animados por los buenos resultados iniciales de la nueva técnica, cuyos hallazgos correlacionaban bien con los de la cirugía (82-84).

Los primeros estudios transesofágicos se realizaron a finales de 1970, montando un transductor de modo M sobre la punta de un endoscopio (85). La

tecnología fue avanzando, y con la progresiva miniaturización de los equipos electrónicos se consiguió la inserción primero de uno y posteriormente de dos transductores sobre la sonda esofágica (86). Pronto destacaron las ventajas del ETE sobre el ETT en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa (tabla 3).

**Tabla 3. Ventajas de ETE sobre el ETT**

Ventajas del ETE sobre el ETT
Mejor calidad de imagen, particularmente en estudios técnicamente difíciles
Superioridad para la visualización de:
Abscesos anulares
Aneurismas micóticos
Anomalías protésicas
Vegetaciones pequeñas (< 5 mm)
Mejor análisis hemodinámico y de la disfunción protésica
Análisis intraoperatorio de la hemodinámica cardíaca y de estructuras
Clarificación de estudios de ETT anormales, pero no diagnósticos
Desventajas del ETE
Semi-invasivo
Consume tiempo y depende de la experiencia del operador

Desde entonces, el ecocardiograma se considera una herramienta indispensable para el diagnóstico y tratamiento de la endocarditis. El inmenso poder diagnóstico del ecocardiograma, y particularmente del ETE, en el contexto de la endocarditis infecciosa, llevó en 1994 a Durack y cols a la revisión de los criterios diagnósticos de la enfermedad, incluyendo los hallazgos ecocardiográficos como un criterio mayor (69).

### 3.2. Objetivos del estudio ecocardiográfico

El ecocardiograma, tanto en la modalidad transtorácica como transesofágica, es la herramienta fundamental en el estudio del paciente con

endocarditis infecciosa. Los objetivos del estudio ecocardiográfico en la endocarditis infecciosa son (87):

1. Identificación y caracterización de las vegetaciones valvulares.
2. Análisis de la afectación valvular, en cuanto a insuficiencia valvular y su severidad.
3. Análisis de la anatomía valvular subyacente: identificación de lesiones preexistentes.
4. Impacto hemodinámico y funcional sobre el resto de estructuras cardíacas.
5. Detección de complicaciones perianulares.

### 3.3. ETT frente a ETE

No hay mejor técnica no invasiva para la visualización de las vegetaciones que la ecocardiografía. La sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica para la detección de vegetaciones es aproximadamente del 50% (55). La capacidad de resolución impide la detección de las vegetaciones de menos de 5 mm (88). El rendimiento diagnóstico de la prueba depende de varios factores: calidad de la imagen, ecogenicidad y tamaño de las vegetaciones, presencia de enfermedad valvular previa o prótesis valvular, la experiencia y pericia del examinador, y la probabilidad pre-test de padecer la enfermedad (89). La resolución del ETT se ha beneficiado de los avances en tecnología: control por procesador de la forma de pulso, procesamiento paralelo, mejoras en los monitores y el uso de múltiples y más elevadas frecuencias. Probablemente la mejora más significativa sea la del segundo armónico, que permite enviar el ultrasonido a una frecuencia y recoger su eco al doble de frecuencia. Esta característica logró mejorar sensiblemente la

definición de los bordes endocárdicos y se ha utilizado en análisis de la función sistólica y de la válvula mitral (90-92). Un reciente trabajo de Jassal et al ha contrastado su utilidad frente a ETE en endocarditis, encontrando una excelente concordancia con ETE en casos con probabilidad previa intermedia (93). Sin embargo el ETT sigue teniendo limitaciones, incluso en los escenarios más favorables, y la relación sensibilidad/ especificidad es mejor para el ETE (93/96%) que para el ETT (46/95%) (94, 95). La excepción a esta generalidad son las endocarditis sobre válvula tricúspide, donde el ETT alcanza su máxima sensibilidad debido a que se trata de una estructura cardiaca anterior y a sus características morfológicas (96)(tabla 4).

**Tabla 4. Indicaciones del ETE en la endocarditis infecciosa**

Imágenes de ETT de mala calidad
ETT negativo y sospecha clínica alta
Sospecha de endocarditis protésica
Antes de la cirugía cardiaca

### 3.4. Uso del ecocardiograma en el diagnóstico y despistaje de la Endocarditis Infecciosa

La utilidad del ecocardiograma para hacer el diagnóstico de endocarditis ha tenido repercusiones importantes en la práctica clínica, con gran demanda de estudios para establecer o descartar el diagnóstico en situaciones donde la probabilidad a priori es muy baja. Por esta razón se han publicado varios estudios que analizan la utilidad del ecocardiograma, tanto transtorácico como transesofágico, y su relación coste-efectividad en diferentes contextos (tabla 5). En general, se asume que en situaciones de baja probabilidad de enfermedad

se podría prescindir del ecocardiograma sin pérdida de precisión diagnóstica hasta en un 53% de los casos (97). En situaciones de probabilidad intermedia o alta, los estudios de coste-efectividad se decantan por el ETE como prueba inicial (98-101). La utilidad del ETE para guiar el tratamiento ha resultado especialmente eficiente en pacientes con catéteres y bacteriemia por *S.aureus* (102).

Por tanto, el elemento más importante a la hora de indicar la necesidad del ecocardiograma debe ser la valoración clínica global del paciente. En cualquier caso, es necesario recordar también que el valor predictivo negativo del ecocardiograma tampoco es del 100%, siendo las principales causas de falso negativo un estudio incompleto (que no visualice todas las partes de la válvula), el tamaño de vegetación menor de 2 mm, la presencia de prótesis, las válvulas muy degenerativas y calcificadas, en las que el análisis morfológico está limitado, y la embolización de la vegetación antes de la realización del estudio (87, 103). La repetición del estudio puede ser necesaria cuando persiste la sospecha clínica y el primer estudio ha sido negativo. Por lo demás, en casos con baja probabilidad los estudios no han demostrado que la repetición del ecocardiograma cambie el diagnóstico o la actitud clínica (104).

**Tabla 5. Probabilidad pretest de EI según las características del paciente**

Forma de Presentación	Probabilidad de EI (%)
Diagnóstico distinto o resolución del síndrome en < 4 días	< 2
Bacterias Gramnegativas con una fuente no cardiaca evidente	<2
Bacteriemia no explicada	5-40
Bacteriemia por <i>S.aureus</i> asociada a catéter	6
Bacteriemia por <i>S.viridans</i>	14
Bacteriemia y ADVP	31
Cultivos persistentemente positivos en presencia de cardiopatía predisponente	>50
Cutivos persistentemente positivos y nuevo soplo de regurgitación	>90

*Tomado de Heidenrich y cols(98)*

### 3.5. Repetición del ecocardiograma durante el curso de la enfermedad

Durante el curso de la enfermedad, la ecocardiografía puede ser necesaria de nuevo en ciertas circunstancias. Cuando la evolución clínica del paciente es desfavorable, con persistencia de la fiebre, aparición de fenómenos embólicos o inestabilidad hemodinámica, se debe repetir el ecocardiograma ante la posibilidad de que existan complicaciones valvulares o paravalvulares (60, 105). Un nuevo ecocardiograma puede poner de manifiesto la desaparición por embolización de la vegetación, o un mayor grado de insuficiencia valvular al inicial, o la aparición de abscesos, pseudoaneurismas o fístulas, hallazgos que hagan modificar el plan terapéutico inicial. Sin embargo, no está demostrado que se deba repetir el ecocardiograma sólo para monitorizar el tamaño de

vegetación cuando la evolución clínica es favorable, porque en muchos casos permanece constante sin que ello suponga un peor pronóstico (106, 107). En los casos que precisan cirugía, el ecocardiograma intraoperatorio se utiliza tanto para el análisis de la válvula dañada como de sus estructuras circundantes, y para comprobar el resultado quirúrgico final. Por último, una vez completado el tratamiento antibiótico, es aconsejable realizar un último ecocardiograma previo al alta (el transtorácico suele ser suficiente) que sirva para registrar las características finales de la anatomía y función valvulares y los diámetros y función ventricular (60, 61).

### 3.6. Otras técnicas de Imagen

Tanto con TAC como con RM se han podido documentar vegetaciones y complicaciones perianulares. Además, mediante RM se ha podido detectar realce tardío, como signo de fibrosis (108-112). En modelos experimentales, se ha utilizado gammagrafía con plaquetas marcadas con tecnecio, para detectar no sólo vegetaciones, sino también focos de captación correspondientes a embolias (113).

## **4. Tratamiento de la endocarditis infecciosa**

### 4.1. Principios generales

Aunque grave, la endocarditis infecciosa es una enfermedad curable. Para asegurar las posibilidades de éxito es importante seguir un esquema general de actuación que ayude a no olvidar ninguno de los aspectos fundamentales del tratamiento (114):

1. Establecer el diagnóstico microbiológico, si es posible antes de iniciar el tratamiento antibiótico. La técnica de hemocultivos es inocua para el

paciente e ideal para la identificación del germen responsable. El hecho de no aislar el microorganismo causal va en detrimento del tratamiento óptimo de la enfermedad, por el posible uso de antibióticos inadecuados y las consecuencias perniciosas para el paciente. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento instaurado con el propósito de identificar el germen cuando ya existe daño endocárdico documentado (115). Si el tratamiento ha durado más de cuatro o cinco días, los hemocultivos pueden ser persistentemente negativos aunque la vegetación no haya quedado esterilizada (116) . Por supuesto, los pacientes muy graves deben recibir tratamiento empírico inmediato.

2. Emplear regímenes empíricos en los casos urgentes. Cuando la situación clínica del paciente es muy grave (por estado séptico o insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica) es necesario iniciar un tratamiento empírico cuanto antes. En estos casos, la recogida de sangre para hemocultivos se lleva a cabo cada cinco minutos y, a continuación, se instaura un régimen empírico en función del germen más probable según el tipo de paciente. Una vez se identifique el microorganismo causal, se podrá modificar la pauta antibiótica en función del antibiograma.
3. Caracterización microbiológica adecuada del germen responsable. La determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) y los estudios de sinergia ayudarán a la elección del antibiótico y al ajuste de su dosis. Además, se debe conservar la cepa original hasta dos años después de la resolución del episodio, porque ante un nuevo episodio dentro de este período ayudará a hacer el diagnóstico diferencial entre



recaída (infección por el mismo germen y la misma cepa) o reinfección (que puede deberse a otro germen o al mismo tipo de germen, pero de diferente cepa y características microbiológicas). Actualmente, la determinación de la capacidad bactericida del suero no se realiza de forma rutinaria y se reserva para situaciones en las que la respuesta al tratamiento es pobre, cuando la endocarditis se debe a un microorganismo poco habitual o cuando se emplea una pauta antibiótica poco convencional.

4. Emplear antibióticos bactericidas. La vegetación es avascular, y la escasa presencia de células fagocíticas en ella hace que la endocarditis infecciosa se comporte como un proceso infeccioso en un paciente inmunodeprimido, por lo que los antibióticos deben ser bactericidas y administrarse durante largo tiempo, y generalmente en combinación.
5. Utilizar la vía parenteral. Con lo explicado hasta ahora, ya se comprende que un adecuado ambiente bactericida no se garantiza con la administración oral de antibióticos, porque su absorción puede ser errática. Además, las propiedades farmacodinámicas de los betalactámicos y glucopéptidos determinan que su actividad bactericida dependa, sobre todo, del intervalo de tiempo durante el cual su concentración supera a la CMI, y no tanto del pico alcanzado (117). Por esta razón es importante administrar el antibiótico con los intervalos de tiempo adecuados. Los aminoglucósidos sí siguen teniendo actividad bactericida aún cuando su concentración cae por debajo de la CMI, lo que permite alargar los intervalos en su administración. Debido a los diferentes patrones de difusión del antibiótico al interior de la vegetación

- (sólo en la periferia, en la periferia y en el core, o de forma homogénea) las dosis deben ser elevadas.
6. Comunicar la existencia del paciente al cirujano cardiaco. Sobre todo en las endocarditis protésicas y en las que afectan a la válvula aórtica; la situación hemodinámica del paciente se puede desestabilizar bruscamente y requerir el concurso del cirujano. Los pacientes con endocarditis infecciosa deben ser tratados en centros en los que se disponga de cirugía cardiaca o que puedan ser derivados rápidamente a otro centro. En cualquier caso, el cirujano cardíaco debe conocer la existencia de estos pacientes, por si fuera necesaria una intervención urgente.
  7. Monitorización antibiótica. Dado que se emplean antibióticos cuya eficacia depende de la dosis, y otros con potencial efecto nefrotóxico, es necesaria la monitorización continua de las dosis de antibiótico, ajustándolas en consecuencia.
  8. Exploración clínica exhaustiva y exámenes complementarios. Al menos durante las dos primeras semanas, es necesario explorar al paciente cada día. El objetivo principal es detectar precozmente cambios en su situación hemodinámica o embolias. De la misma manera, los controles analíticos orientarán sobre posibles complicaciones: afectación renal, situación séptica. En función de los hallazgos, y cuando exista sospecha clínica de complicaciones, cardíacas o extracardiacas, se realizarán las exploraciones complementarias pertinentes (nuevo ETE, TAC, ecografía abdominal, arteriografía).

9. Anticoagulación. Debe evitarse excepto cuando sea imprescindible (válvulas metálicas, valvulopatía reumática con fibrilación auricular). En estos casos es preferible optar por la heparina no fraccionada en los primeros diez días de tratamiento y mientras el paciente esté inestable. Si se produjese un accidente vascular cerebral hemorrágico, será necesario suspender y, en ocasiones, corregir la anticoagulación. Si el accidente es isquémico, en principio no será necesario suspender la anticoagulación, salvo que se convirtiese en hemorrágico.
10. Buscar y tratar la puerta de entrada. Aunque en muchos episodios no se consigue identificar la puerta de entrada, siempre se debe buscar; así orientará hacia el microorganismo causal (o viceversa) y, en cualquier caso, su erradicación evitará las recaídas.
11. Completar el ciclo de tratamiento antibiótico. La rápida mejoría clínica y microbiológica que con frecuencia se produce tras las primeras horas de tratamiento no debe hacer abreviar la duración del mismo. La esterilización de la vegetación es un proceso largo y difícil, por lo que, para evitar recaídas, es necesario completar la pauta de tratamiento antibiótico recomendada en función del tipo de episodio.
12. Asegurar la nutrición. Dado que se trata de una enfermedad de curso largo y debilitante, la adecuada nutrición e hidratación del paciente ayudarán al mantenimiento y mejoría de su estado general.
13. Explicar la profilaxis. Una vez resuelto el episodio, se debe enseñar al paciente y su familia en qué consiste la profilaxis de endocarditis infecciosa y cuáles son las situaciones ante las cuales debe recibirla.

14. Seguimiento clínico extrahospitalario prolongado. Además de su alta mortalidad, la morbilidad que acompaña a la endocarditis infecciosa también es importante. Secuelas secundarias a las lesiones cardíacas, a las complicaciones extracardíacas padecidas o a la toxicidad del tratamiento antibiótico (sobre todo en pacientes mayores) hacen recomendable un seguimiento extrahospitalario a largo plazo y, en ocasiones, de por vida.

#### 4.2. Tratamiento antimicrobiano

Los antibióticos para tratamiento empírico deben ser escogidos en función del germen causal más probable, según las características del paciente. En los casos de endocarditis izquierda sobre válvula nativa de curso agudo, la pauta debe cubrir estafilococos productores de penicilinasas, estreptococo sensible a la penicilina y enterococo. En los episodios de curso subagudo es infrecuente que sea imperativo el inicio del tratamiento antibiótico sin esperar al resultado del hemocultivo. En cualquier caso, y cuando la situación clínica del paciente lo requiera, se escogerá una pauta que cubra estreptococos sensibles a penicilina y enterococos, combinando penicilina G o ampicilina con gentamicina.

Las penicilinas son el eje fundamental del tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa. Sin embargo, si existen documentadas reacciones mediadas por IgE (con compromiso respiratorio, reacción urticarial o angioedema) los betalactámicos quedan formalmente contraindicados. En estos casos, el sustitutivo es la vancomicina. En las endocarditis izquierdas sobre válvula protésica, el perfil microbiológico depende del tiempo transcurrido desde la intervención. Hasta el primer año se pueden aislar gérmenes

adquiridos en el quirófano o en el postoperatorio (por infección de la herida o inserción de catéteres), sobre todo estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus* resistente a meticilina y otros oportunistas que hubieran sido suprimidos pero no erradicados con la profilaxis antibiótica perioperatoria. Después del primer año, la distribución microbiológica se parece más a la de las endocarditis sobre válvula nativa, aunque *S. epidermidis* es particularmente frecuente. La pauta recomendada es la misma que en la endocarditis protésica precoz.

En cuanto a las endocarditis derechas, sean sobre válvula nativa (casi exclusivamente en pacientes adictos a drogas por vía parenteral) o sobre portadores de marcapasos u otros dispositivos intracavitarios, los gérmenes más frecuentes son los estafilococos sensibles a la meticilina.

Posteriormente, se adaptará el tratamiento al germen identificado y a su antibiograma, con ajuste a pautas bien establecidas (60, 61).

En el caso de que el germen no sea identificado (cultivos negativos), los regímenes serán empíricos, basados en las características epidemiológicas del caso (válvula nativa o protésica) y en la forma de presentación (aguda o subaguda). Con los datos disponibles se debe instaurar un tratamiento que cubra los gérmenes más probables en cada caso. Los casos debidos a gérmenes no cultivables o requirientes de necesidades especiales son muy poco habituales y para ellos no hay tratamientos de elección establecidos, limitándose el conocimiento de su tratamiento a la información recogida en los casos publicados en la literatura.

#### 4.3. Tratamiento quirúrgico

En la era prequirúrgica, antes de 1964, la mortalidad por endocarditis era de hasta el 70%. Actualmente, la cirugía se ha convertido en un pilar fundamental en la endocarditis complicada (118), y existe una gran diferencia entre el 32% de mortalidad referido para pacientes tratados sólo médicamente, frente al 20% en pacientes tratados también con cirugía (119, 120). La cirugía ha favorecido radicalmente el tratamiento de la endocarditis infecciosa en varios aspectos: tratamiento local radical, posibilidad de excisión de los tejidos dañados, reconstrucción anatómica, reducción de la mortalidad, y erradicación de la infección (52). La cirugía cardiovascular ha progresado llamativamente con el desarrollo de la circulación extracorpórea, la protección miocárdica y las prótesis valvulares.

Aproximadamente un 20% de los pacientes con endocarditis infecciosa han de ser operados antes de completar el ciclo de tratamiento antibiótico(50). La decisión de operar o no a un paciente en el curso agudo de la endocarditis es siempre una decisión individualizada para cada caso y que se debe tomar en consenso entre los clínicos y los cirujanos cardiacos, valorando beneficios y riesgos. Por evidentes razones éticas, no es posible realizar estudios aleatorizados que comparen los resultados de la opción conservadora frente al tratamiento quirúrgico. Las recomendaciones existentes se basan en el consenso entre expertos, en estudios de observación, y en la propia experiencia. Tampoco resulta sencillo cuantificar a priori la probabilidad de que un paciente vaya a necesitar cirugía cardiaca durante el episodio agudo.

A continuación se resumen las indicaciones universalmente reconocidas de cirugía valvular en el episodio agudo de endocarditis y se resumen otras más controvertidas.

### 4.3.1. Indicaciones de cirugía

#### 4.3.1.1. Insuficiencia cardiaca.

La presencia de insuficiencia cardiaca franca es una indiscutible indicación de cirugía en la fase activa de la endocarditis, dado su impacto sobre el pronóstico final. La mortalidad es del 55-85% en los pacientes no operados, y del 10-35% en los pacientes intervenidos quirúrgicamente (121). En la serie de San Román y cols de 317 episodios de endocarditis izquierda, la presencia de insuficiencia cardiaca al ingreso supuso una probabilidad del 25% de fallecer o necesitar cirugía cardiaca (50). La insuficiencia cardiaca es reflejo de la destrucción valvular o de estructuras subyacentes, con la consiguiente sobrecarga de volumen para el ventrículo izquierdo. Aunque el momento óptimo para la intervención es difícil de determinar, parece claro que en los pacientes con datos de congestión la cirugía debe llevarse a cabo con premura, y no sólo por la insuficiencia cardiaca, sino también porque retrasar la cirugía incrementa el riesgo de extensión perianular de la infección (122). Además, la severidad de la insuficiencia cardiaca en el momento de la intervención empeora el pronóstico.

#### 4.3.1.2. Prevención de la embolia.

La indicación de cirugía para evitar las embolias sigue siendo objeto de debate. Las embolias arteriales son una de las complicaciones

más graves de la enfermedad. Muchos estudios han tratado de establecer cuáles son las características de los episodios en los que el riesgo embólico es mayor. En el momento actual, se acepta que las vegetaciones mayores de 10-15 mm que asientan sobre el velo anterior mitral son las de mayor potencial embólico y en estos casos hay autores que abogan por la cirugía cardíaca. También en los episodios con vegetaciones grandes en los que ya ha ocurrido una embolia existe indicación quirúrgica (60, 61).

#### 4.3.1.3. Virulencia del germen; microorganismos de difícil tratamiento

Los hongos son gérmenes de elevada virulencia y se acepta que el tratamiento antibiótico es insuficiente para erradicar la endocarditis fúngica (123, 124). Otros gérmenes, como *Brucella* spp, *Coxiella burnettii*, *Pseudomonas aeruginosa*, o *S. lugdunensis*, son menos frecuentes. Estos microorganismos se caracterizan por su capacidad rápidamente destructiva, que hace necesaria la cirugía en un elevado porcentaje de casos.

#### 4.3.1.4. Signos de infección persistente

La persistencia de la fiebre y la bacteriemia tras 7-10 días de tratamiento antibiótico correcto se considera como fracaso del tratamiento médico y es indicación de cirugía.

#### 4.3.1.5. Complicaciones perianulares y dehiscencia protésica

La extensión perianular de la infección, como absceso, pseudoaneurisma o fístula, supone una grave complicación local, que



puede ser fatal. En esta situación está indicada la cirugía con carácter de urgencia

#### 4.3.1.6. Endocarditis protésica

La endocarditis protésica precoz debe ser tratada quirúrgicamente por su agresividad y elevada mortalidad. En cuanto a la endocarditis protésica tardía, sus características particulares (afectación local, infección del material, riesgo de dehiscencia), las complicaciones locales y la imposibilidad para eliminar el germen son más frecuentes que en la endocarditis sobre válvula nativa, por lo que la cirugía es necesaria con mayor frecuencia (61, 121).

### 5. Pronóstico de la endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa es una enfermedad grave con alta mortalidad. En el último registro europeo sobre enfermedad valvular, *Euro Heart Survey*, la mortalidad a 30 días de la endocarditis infecciosa fue del 12,6% (10), una cifra similar a la de otros estudios epidemiológicos recientes, en los que la mortalidad oscila entre el 13% y el 21% (21, 125, 126). La gravedad de cada caso está determinada por la combinación de las características basales del paciente, el tipo de válvula afectada y el destrozo ocasionado, el germen causal y la presencia de complicaciones.

#### 5.1. Edad

Cada vez es mayor la edad media de los pacientes con endocarditis. En una serie reciente, el 28% de los pacientes tenían más de 70 años (127). La repercusión de la edad del paciente en el pronóstico de un episodio de endocarditis es relativa. Algunos autores han encontrado mayor mortalidad en los pacientes ancianos con endocarditis (128-130). En nuestra experiencia, la

edad no se comporta como factor independiente de mortalidad (49). Es posible, como también afirman otros autores, que el uso más restrictivo de la cirugía cardiaca en este grupo de pacientes esté influyendo en su pronóstico, entre otros factores (131, 132). Además, a estos pacientes se les realiza un considerable número de procedimientos, con intención tanto diagnóstica como terapéutica, que incrementa el riesgo de bacteriemias. En este sentido ha adquirido particular importancia el grupo de pacientes en hemodiálisis (133-135). La EI supone la segunda causa de muerte en los pacientes en hemodiálisis (136), después de las enfermedades cardiovasculares y, por sus peculiares características, es posible que se incluya como nuevo subgrupo de endocarditis, aparte de los clásicos. Aunque infrecuente en relación con la gran cantidad de tratamientos, la mortalidad asociada alcanza el 49% de los episodios (137, 138). La mayor parte de los casos se deben a *S. aureus*. Estudios publicados hasta el momento apuntan a que la presencia de accesos vasculares sintéticos incrementa el riesgo de endocarditis, y el pronóstico es peor en los pacientes diabéticos, cuando existe afectación derecha y en casos con datos de mal control de la infección (139).

Actualmente el grupo de pacientes ADVP se ha reducido notablemente. En estos episodios, la mayor parte endocarditis derechas, la necesidad de cirugía es más rara y el pronóstico viene determinado por las vegetaciones de más de 2 cm y la etiología fúngica (140).

No hay datos que sugieran influencia del sexo en el pronóstico ni en el abordaje terapéutico (128), a diferencia de otras formas de enfermedad cardiovascular (141, 142). Sí se conoce que la comorbilidad es más frecuente entre las mujeres: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, tratamientos

inmunosupresores; situaciones que, en conjunto, llevan a restricciones en la consideración de la cirugía cardíaca. La diabetes mellitus conlleva un déficit en la respuesta inmunitaria que predispone a la adquisición de infecciones (143, 144). De hecho, varios estudios resaltan el papel de la diabetes como factor independiente de mortalidad (145, 146). Según los resultados del registro internacional de endocarditis “*International Collaboration on Endocarditis-Merged Database*”, con más de 1000 episodios de endocarditis, la diabetes mellitus es factor independiente de mortalidad en los pacientes hospitalizados con EI (146). En este trabajo también se observó un peor perfil clínico basal de los pacientes diabéticos. La frecuencia de complicaciones en sus episodios de EI resultó similar a la de los pacientes no diabéticos, salvo por la cirugía cardíaca, que se llevó a cabo con menor frecuencia. Este uso restrictivo de la cirugía se atribuyó a la peor situación general de los pacientes, dado que la frecuencia de complicaciones no fue superior.

### 5.2. Microorganismo causal

Otro aspecto del pronóstico está determinado por el germen causal. Entre los gérmenes que con más frecuencia causan endocarditis, no todos se comportan con la misma “agresividad”. Los hongos son los gérmenes que aportan peor pronóstico a la endocarditis. La tasa de curación actual se acerca al 40% y la cirugía es necesaria en la práctica totalidad de los casos. Los tratamientos antifúngicos tienen escasa capacidad de penetración en la vegetación. Además, la ventana terapéutica es estrecha, y la actividad fungicida de estos compuestos es escasa (29, 147, 148).

Por su frecuencia y virulencia, *S. aureus* es uno de los microorganismos con un reconocido peor pronóstico. La mortalidad que lleva asociada oscila entre el

30% y el 46%(149, 150), sobre todo cuando coexiste con complicaciones clínicas (insuficiencia cardíaca, sepsis, comorbilidad) o infección protésica (151). Otros gérmenes virulentos, como neumococos y pseudomonas, son menos frecuentes. El pronóstico es particularmente ominoso cuando se trata de gérmenes de adquisición nosocomial (25). Por el contrario, gérmenes como *S.viridans* tienen habitualmente un comportamiento mucho más benévolo, permitiendo incluso completar el tratamiento de forma ambulatoria (152).

Las endocarditis con hemocultivos negativos se han asociado a mayor mortalidad, debido en gran medida al retraso en el diagnóstico (153). También parece determinar la mortalidad en este tipo de episodios la elección del tratamiento antibiótico, reflejado en la desaparición de la fiebre como signo de infección (154).

### 5.3. Localización de la infección

Además de las condiciones basales del paciente y de la virulencia del microorganismo causal, el curso de la enfermedad depende también del sitio de la infección. En general, la infección de las válvulas nativas izquierdas, mitral y aórtica, puede acarrear consecuencias con mayor repercusión sistémica. En primer lugar, la destrucción de la válvula afecta a la situación hemodinámica del paciente. En segundo lugar, la suelta de material embólico tiene como destino la circulación sistémica. Dentro de las endocarditis izquierdas, es más grave la infección aórtica que la mitral, por la mala adaptación del ventrículo izquierdo a la insuficiencia aórtica aguda. Por el contrario, la infección de la válvula tricúspide nativa o, menos frecuente, de la válvula pulmonar, tiene un menor potencial de complicaciones. Además estas

infecciones solían ocurrir en adictos a drogas por vía parenteral, pacientes más jóvenes sin cardiopatía subyacente.

Las endocarditis protésicas son más graves que las infecciones de válvulas nativas. Esto es así porque los gérmenes responsables son agresivos, por las dificultades del diagnóstico y porque los pacientes ya están deteriorados por la cirugía previa. En las endocarditis protésicas precoces (dentro del primer año tras la intervención), la mortalidad ronda en la actualidad el 22% (155).

En la actualidad, constituye un grupo particular el de los pacientes portadores de marcapasos y dispositivos intracavitarios (desfibriladores automáticos implantables y de resincronización). Debido a la ampliación en las indicaciones de uso de marcapasos y desfibrilador automático implantable (DAI), se está produciendo un incremento exponencial en el número de dispositivos implantados. El “ratio” de infecciones de estos dispositivos oscila entre un 0,13-19,9% para los marcapasos y un 0-0,8% para los DAI (156). La infección de estos dispositivos puede afectar sólo a la bolsa del generador o incluir endocarditis del cable. A pesar de los avances en los métodos de implante, la infección de estos dispositivos sigue siendo un grave problema, porque supone una importante carga de morbilidad, mortalidad y costes económicos. El tratamiento exige la retirada de todo el material además de un tratamiento antibiótico agresivo, siendo la mortalidad en estos casos de un 18%, frente a un 36% en casos tratados sólo con antibióticos (157, 158).

### 5.4. Complicaciones

La presencia de complicaciones empeora notablemente el pronóstico de la endocarditis en fase aguda. La insuficiencia cardíaca es la causa de muerte más frecuente en estos pacientes, y sin duda la que más influye en el

pronóstico. Hasbun y cols calcularon en su estudio sobre mortalidad a 6 meses en la endocarditis complicada que la insuficiencia cardiaca casi duplica el riesgo de muerte (159). Las embolias arteriales influyen en el pronóstico cuando afectan al sistema nervioso central. En la mayoría de los estudios, los pacientes con endocarditis y complicaciones neurológicas han tenido una mortalidad superior a la de aquellos que no las tenían. En un reciente estudio, la incidencia de complicaciones cerebrovasculares fue del 28%, y se observó un exceso de riesgo de mortalidad en pacientes con infarto cerebral establecido, pero no en pacientes con embolias silentes o accidentes isquémicos transitorios (160). En estos casos, lo fundamental es el tratamiento antibiótico adecuado, aunque en ocasiones es necesaria la neurocirugía en casos seleccionados con aneurismas micóticos que no desaparecen con el tratamiento antibiótico, o que aumentan de tamaño, o sangran. En cuanto a embolias en otras localizaciones, particularmente las que afectan a órganos abdominales (bazo, hígado, riñón), se conoce que, en general, pasan desapercibidas por cursar sin síntomas y, aún cuando son sintomáticas, no empeoran el pronóstico del paciente ni suelen precisar actitudes terapéuticas específicas (67).

#### 5.5. Pronóstico a medio y largo plazo de la endocarditis infecciosa

Distintos estudios han analizado los factores que determinan la mortalidad a medio y largo plazo (6 meses y 1 año). La insuficiencia cardiaca, la edad, las embolias, complicaciones neurológicas y los microorganismos virulentos, concretamente *S. aureus*, son elementos comunes a casi todos ellos (119, 161, 162). Los hallazgos ecocardiográficos, paradójicamente, aportan resultados distintos en función de cómo hayan sido considerados.

Por último, el papel de la cirugía en la fase aguda de la enfermedad es objeto de discusión en los últimos tiempos. Si para algunos autores es fundamental, favoreciendo el pronóstico a largo plazo, particularmente cuando se realiza de forma precoz, y en casos debidos a *S. aureus* (163). Para otros el beneficio de la cirugía en la fase activa de la enfermedad está en entredicho (164). Las series quirúrgicas identifican como factores de mal resultado quirúrgico la edad, el tiempo de circulación extracorpórea y la insuficiencia cardíaca (165).

### **6. Motivación para la realización de esta Tesis**

A lo largo de las últimas décadas, la ecocardiografía ha ido progresando como una importante herramienta para la evaluación y el manejo de los pacientes con endocarditis.

La detección por ecocardiograma de las vegetaciones valvulares se ha convertido en un elemento clave para el diagnóstico de la endocarditis. La práctica clínica sugiere que las características de la vegetación, concretamente su tamaño, puede predecir la aparición de complicaciones y asociarse a un peor pronóstico. Sin embargo, los datos disponibles son controvertidos: algunos autores han encontrado asociación entre tamaño de vegetación y complicaciones, mientras que otros no la han hallado (55, 57-59, 166-168). Estas diferencias se deben, al menos en parte, a los diferentes diseños de los estudios: prospectivos frente a retrospectivos, empleo de ETT o de ETE, e incluso a la utilización de criterios diferentes.

La finalidad de esta tesis es llevar a cabo un estudio prospectivo basado exclusivamente en ecocardiografía transesofágica, destinado a analizar los factores determinantes del tamaño de vegetación en el momento del

diagnóstico, y sus implicaciones pronósticas sobre el curso evolutivo de la enfermedad en su fase intrahospitalaria.







# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## **HIPÓTESIS.**

1. El tamaño de la vegetación medido en el primer ecocardiograma transesofágico está determinado por una combinación de factores epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y anatómicos del episodio de endocarditis.

2. El tamaño de vegetación medido en el primer ecocardiograma transesofágico tiene implicaciones pronósticas en términos de complicaciones evolutivas, necesidad de cirugía y riesgo de muerte intrahospitalaria .

Con la finalidad de demostrar estos supuestos, los objetivos concretos del estudio son los siguientes:

## **OBJETIVOS.**

1. Estudiar la asociación entre el tamaño de vegetación medido en el primer ecocardiograma transesofágico y las características epidemiológicas, cardiopatía subyacente, forma de presentación clínica, datos ecocardiográficos, de laboratorio y microbiológicos del episodio de endocarditis.

2. Estudiar la asociación entre el tamaño de vegetación medido en el primer ecocardiograma transesofágico y las siguientes complicaciones: ocurrencia de embolias, insuficiencia cardíaca, signos de infección persistente, shock séptico, necesidad de cirugía y riesgo de muerte intrahospitalaria.





# MATERIAL Y MÉTODOS



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Población del estudio.**

El Grupo Hispanoamericano para el Estudio de la Endocarditis Infecciosa es un grupo de trabajo en el que participan 4 centros de España y Argentina, que incluye de forma prospectiva a todos los pacientes que ingresan con el diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosa en una base de datos. El reclutamiento de pacientes se inició en Abril 1996 y continúa en la actualidad.

Para esta tesis doctoral fueron seleccionados, de la cohorte general, los episodios de endocarditis con vegetaciones medidas en el primer ecocardiograma transesofágico, ocurridos entre Abril de 1996 y Mayo de 2005.

### **Centros integrantes del Grupo Hispanoamericano para el Estudio de la Endocarditis Infecciosa**

El Grupo está formado por un equipo de especialistas en Cardiología y Medicina Interna de los siguientes Hospitales Terciarios:

1. Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España
2. Hospital Universitario de Valladolid, España
3. Hospital Clínico Universitario de La Princesa, Madrid, España
4. Hospital de San Juan de Dios. La Plata. Argentina.

### **Criterios de inclusión**

- Edad > 18 años
- Endocarditis definitiva según criterios modificados de la Universidad de Duke (73). Se incluyeron primeros o sucesivos episodios, y en este caso,



sin prerequisite de tener recogido también el anterior o anteriores episodios.

### **Criterios de exclusión**

- Endocarditis no definitiva según criterios modificados de la Universidad de Duke.

## **2. Recogida de datos**

La información relativa a cada episodio de EI se recogió en soporte de papel y después se trasladó a una base de datos informática. Para cada episodio se conservan ambos soportes y también una copia del informe de alta o éxitus. En la práctica totalidad de los episodios, el paciente estaba directamente a cargo del investigador correspondiente. En los casos restantes, el investigador ha colaborado como consultor.

### *2.1 Variables analizadas*

Para cada episodio de EI se recoge la siguiente información:

#### *2.1.1. Demográficas y epidemiológicas*

- Sexo
- Edad
- Referido de otro hospital
- Origen comunitario
- Origen nosocomial
- Fecha de ingreso
- Fecha del diagnóstico
- Fecha de alta (o éxitus)

#### *2.1.2. Cardiopatía estructural subyacente*

- Ninguna

- Valvulopatía reumática
- Valvulopatía degenerativa
- Valvulopatía mixoide
- Cardiopatía congénita
- Miocardiopatía hipertrófica
- Portador de prótesis valvular
- Endocarditis previa
- Portador de marcapaso o DAI
- Otras

#### *2.1.3 Comorbilidades*

- Adicto a drogas por vía parenteral
- VIH
- Diabetes mellitus
- EPOC
- Insuficiencia renal crónica
- Cáncer
- Tratamiento inmunosupresor
- Anemia crónica
- Colagenopatías

#### *2.1.4. Factores desencadenantes*

- Desconocido
- Dental
- Gastrointestinal
- Genitourinario
- Respiratorio

- Catéter intravascular
- Infección previa
- Cirugía previa
- Otras

*2.1.5 Profilaxis antibiótica y antibioterapia previa*

- Desconocido
- No
- Sí

*2.1.6 Formas de presentación clínica*

- Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso
- Presentación cardiológica
  - o Soplo de nueva aparición
  - o Insuficiencia cardíaca
  - o Dolor torácico
  - o Miopericarditis
- Fiebre y síndrome constitucional
  - o Fiebre en el momento del ingreso
  - o Fiebre previa al ingreso
  - o Síndrome constitucional
  - o Tiritona
  - o Shock séptico
- Presentación neurológica
  - o Accidente cerebrovascular (hemorrágico o isquémico)
  - o AIT
  - o Aneurisma micótico

- Confusión/delirio
- Coma
- Presentación renal
  - Insuficiencia renal
  - Hematuria
- Presentación cutánea y reumatológica
  - Lesiones necróticas
  - Lesiones de Janeway
  - Nódulos de Osler
  - Lesiones hemorrágicas
  - Artralgia
  - Mialgia
  - Lumbalgia
- Presentación abdominal
  - Dolor abdominal
  - Náuseas/ vómitos
  - Esplenomegalia
  - Abdomen agudo
- Presentación pulmonar
  - Infiltrados pulmonares
  - Embolia pulmonar

#### *2.1.7 Pruebas complementarias al ingreso*

- Radiografía de tórax
  - Cardiomegalia
  - Insuficiencia cardíaca congestiva

- Derrame pleural
- Embolia pulmonar séptica
- ECG (cambios respecto a previos)
  - Bloqueo AV de primer grado
  - Bloqueo AV de segundo o tercer grado
  - Bloqueo de rama derecha
  - Bloqueo de rama izquierda
  - Isquemia
  - Fibrilación auricular
- Datos de laboratorio (al ingreso y máximas alteraciones)
  - Leucocitos ( $\times 10^3 /\mu\text{l}$ )
  - Neutrófilos, % del total de Leucocitos
  - Linfocitos CD4 (sólo en VIH)
  - Hemoglobina (mg/dL) y Hematocrito ( %)
  - Plaquetas(  $\times 10^3 /\mu\text{l}$ )
  - Creatinina (mg/dL)
  - Urea (mg/dL)
  - VSG (mm/h)
  - GOT (U/L)
  - GPT (U/L)
  - LDH (U/L)
  - Actividad de protrombina ( %)
  - APTT (seg)
  - INR
  - Na<sup>+</sup> (mEq/L)

- K<sup>+</sup> (mEq/L)
- C3 (mg/dL)
- Factor reumatoide (UI/mL)
- Proteína C reactiva (mg/dL)
- Ig A (mg/dL)
- Ig G (mg/dL)
- Ig M (mg/dL)
- Sedimento de orina
  - Hematuria
  - Proteinuria
  - Leucocituria
  - Bacteriuria
  - Cilindros hemáticos
  - Cilindros granulosos

#### *2.1.8. Microbiología*

- Número de hemocultivos realizados
- Número de hemocultivos positivos
- Hemocultivos positivos al ingreso
- Hemocultivos positivos 48 h después del inicio del tratamiento antibiótico correcto
- Cultivos de otros materiales
- Microorganismo aislado y muestra
- Estudio de sensibilidad
  - Penicilina
  - Vancomicina

- Oxacilina
- Gentamicina
- Ceftriaxona
- Imipenem
- Serologías
  - *Chlamydia* spp.
  - *Brucella* spp.
  - *Coxiella burnetii*
  - *Legionella* spp.
  - *Mycoplasma* spp.

#### 2.1.9. Ecocardiografía

- Válvula afectada
  - Aórtica nativa
  - Mitral nativa
  - Tricúspide nativa
  - Pulmonar nativa
  - Prótesis aórtica biológica
  - Prótesis aórtica metálica
  - Prótesis mitral biológica
  - Prótesis mitral metálica
  - Prótesis tricúspide biológica
  - Prótesis tricúspide metálica
  - Prótesis pulmonar biológica
  - Prótesis pulmonar metálica
  - Ductus arterioso persistente

- Comunicación interventricular
  - Marcapasos- DAI- catéter
  - Otros
- Fecha del primer ETT
- Fecha del primer ETE
- Fecha del segundo ETE
- Fecha del tercer ETE
- Fecha del cuarto ETE
- Fecha del quinto ETE
- Hallazgos para cada estudio
  - Vegetación
  - Diámetro mayor (mm)
  - Diámetro menor (mm)
  - Ecogenicidad
  - Movilidad
  - Morfología
  - Absceso (mm)
  - Fístula
  - Pseudoaneurisma (mm)
  - Perforación
  - Rotura
  - Estenosis valvular (grado)
  - Insuficiencia valvular (grado)
  - Velo mitral afectado
  - Dehiscencia protésica



- Derrame pericárdico (grado)
- Hipertensión arterial pulmonar ( grado)
- Datos del estudio transtorácico
  - Aurícula izquierda, medida anteroposterior,(mm)
  - Diámetro telediastólico del VI en eje corto (mm)
  - Diámetro telesistólico del VI en eje corto (mm)
  - Septo interventricular en eje corto (mm)
  - Pared posterior en eje corto (mm)
  - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por el método de Teicholz (%)

#### *2.1.10 Otras pruebas complementarias*

- Ecografía abdominal
- TAC abdominal
- TAC craneal
- RM cerebral
- Arteriografía cerebral
- Otras

#### *2.1.11. Anatomía patológica*

- A partir de necropsia
- A partir de cirugía
  - Vegetaciones
  - Absceso
  - Pseudoaneurisma
  - Perforación
  - Fístula

*2.1.12 Evolución clínica hasta la Cirugía Cardíaca: semanas 1, 2, 3, 4 y 6*

- Embolia sistémica
  - o SNC (incluye ojo)
  - o Extremidad superior
  - o Extremidad inferior
  - o Hígado
  - o Bazo
  - o Riñón
  - o Otros
- Embolia pulmonar
- Fiebre
- Nuevo soplo
- Insuficiencia cardíaca
- Alteraciones en la conducción
- Manifestaciones cutáneas
- Insuficiencia renal
- Shock séptico
- Pericarditis
- Infección metastática
- Aneurisma micótico
- ACV isquémico
- Hemorragia cerebral
- IAM

*2.1.13 Evolución clínica postquirúrgica: fecha de intervención, semana 1, 2, 3, 4 y 6*

- Fiebre
- Soplo de nueva aparición
- Insuficiencia cardíaca
- Alteraciones de la conducción
- Manifestaciones cutáneas
- Insuficiencia renal
- Shock séptico
- Pericarditis
- Infección metastático
- Aneurisma micótico
- ACV isquémico
- Hemorragia cerebral
- IAM
- Shock séptico en cualquier momento del episodio
- Signos de infección persistente

#### *2.1.14 Tratamiento antibiótico*

- Fecha de inicio
- Fecha de finalización
- Negativización de los hemocultivos
- Antibióticos administrados y duración en semanas de cada uno.

#### *2.1.15 Tratamiento quirúrgico*

- Fecha de aceptación para cirugía cardíaca
- Fecha de la cirugía
- Carácter de la cirugía
  - o Electiva

- Urgente
- De emergencia
- Indicaciones para la cirugía
  - Insuficiencia cardíaca
  - Embolia única
  - Embolia recurrente
  - Tamaño de las vegetaciones
  - Signos de infección persistente
  - Microorganismo causal
  - Complicaciones perianulares
  - Disfunción valvular severa sin insuficiencia cardíaca
  - Infección protésica
  - Infección de sistema de marcapaso, DAI o RC.
- Tipo de intervención realizada
  - Prótesis mecánica
  - Prótesis biológica
  - Prótesis sin soporte
  - Exéresis valvular
  - Tubo protésico aórtico
  - Otras

*2.1.16 Seguimiento posterior al alta (1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 5 años, 10 años)*

- Fecha
- Asintomático
- Vegetación presente

- Nueva cirugía cardíaca
- Recaída
- Recidiva

#### *2.1.17 Exitus*

- Fecha
- Muerte relacionada con la endocarditis
- Causa de la muerte
  - o Insuficiencia cardíaca
  - o Shock séptico
  - o Imposibilidad de salir de circulación extracorpórea
  - o ACV
  - o Taponamiento cardíaco
  - o Shock hemorrágico-hipovolémico
  - o Fracaso multiorgánico

### **3. Definiciones**

#### *3.1 Datos Epidemiológicos*

- Referido

Aquellos casos de endocarditis infecciosa diagnosticados en otros hospitales y referidos por necesidad de cuidados de hospital terciario o cirugía cardíaca.
- Comunitario

Bacteriemia diagnosticada al ingreso en el hospital o durante las primeras 48 horas.
- Nosocomial

Bacteriemia en pacientes que llevasen hospitalizados  $\geq 48$  horas.

- Cardiopatía previa

Se entiende la presencia de daño estructural en la válvula antes del episodio de endocarditis infecciosa, estuviese o no diagnosticada.

- ADVP

Hábito de la drogadicción por vía parenteral presente en el momento del desarrollo de los síntomas de endocarditis infecciosa.

- HIV

Positividad de los anticuerpos frente al VIH en el momento de la aparición de los síntomas de endocarditis infecciosa.

- Endocarditis sobre marcapaso o DAI

Aquella infección que se desarrolla sobre el endotelio que recubre el cable o el generador, esté o no asociado a infección sobre valvas o porción mural del corazón derecho.

- Otro catéter i.v.

Otros catéteres centrales, como *porth-a cath*, vías centrales etc.

### 3.2. *Factor Desencadenante*

Aquellos procedimientos que pueden causar bacteriemia y se realizaron dentro de los 2 meses previos a la aparición de los síntomas de endocarditis infecciosa:

- Dental

Cualquier procedimiento que dé lugar al sangrado de las encías.

- Respiratorios

Incluye cirugía y procedimientos endoscópicos, con o sin toma de biopsia.

- Digestivos:

Incluye cirugía y procedimientos endoscópicos, con o sin toma de biopsia.

- Genitourinarios

Incluye cirugía y procedimientos con o sin toma de biopsia y sondaje vesical.

- Catéter intravascular

Que el paciente haya sido portador de catéteres intravenosos centrales, o periféricos o intraarteriales, con finalidad diagnóstica o terapéutica. Incluye los cateterismos cardíacos, sean diagnósticos o terapéuticos, y los estudios electrofisiológicos.

- Infección local

La existencia de un proceso supurado, localizado, previo al desarrollo de los síntomas o al diagnóstico de la endocarditis infecciosa.

- Cirugía previa

La realización de cirugía que no sea la sustitución de prótesis valvular o la colocación de un tubo valvulado en el tiempo previamente especificado.

- Catéter

Incluye otros catéteres no intravasculares con fines diagnósticos o terapéuticos, ej. catéter epidural.

- Otros

Cualquier otro proceso que se sabe pueda producir bacteriemia u otro procedimiento ligado en el tiempo al desarrollo de endocarditis infecciosa.

### *3.3. Profilaxis Antibiótica*

- La administrada según las recomendaciones vigentes y con horario correctamente especificado.

### *3.4. Tratamiento antibiótico en los 15 días previos al ingreso*

- Administración de antibiótico de forma oral o parenteral, fuera el microorganismo causal sensible a él o no.

### *3.5. Comorbilidades*

La presencia de cualquiera de los procesos que se señalan a continuación en el momento del diagnóstico o en el mes previo:

- Alcoholismo  
Consumo habitual de más de 120 gr/ día de alcohol.
- Tratamiento inmunosupresor  
Cualquier tratamiento capaz de disminuir la inmunidad, celular o humoral.
- Anemia crónica  
Cifras de hemoglobina < 9 g/dL.
- Inmunodepresión  
Cualquier enfermedad que dé lugar a deterioro de la inmunidad celular o humoral.
- Diabetes mellitus  
Definida según los criterios vigentes(169)



- Cáncer  
Existencia de cualquier neoplasia maligna
- EPOC  
Bronquitis crónica, asma bronquial o enfisema
- Dermatopatía crónica  
Cualquier lesión dérmica de más de 1 mes de duración.
- Colagenopatías  
Incluye lupus, artritis reumatoide, Sjögren, esclerodermia y formas mixtas.

### 3.6. *Datos Clínicos*

- Curso agudo  
Se consideró que el episodio era de curso agudo si el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico era inferior a dos meses
- Curso subagudo- crónico  
Se consideró que el episodio era de curso subagudo-crónico si el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico era igual o superior a dos meses
- Fiebre y alteración del estado general  
Temperatura mayor de 38°C, acompañada o no de tiritona y/o afectación del estado general.
- Presentación cardiológica  
La que incluía alguno de los siguientes signos o síntomas:  
insuficiencia cardiaca (170), bloqueo auriculoventricular de nueva aparición (171), soplo de nueva aparición con características indicativas de insuficiencia valvular, o continuo.

- Presentación renal
- La que incluía alguno de los siguientes signos o síntomas: insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dL), absceso renal, o hematuria macroscópica
- Presentación Pulmonar  
Neumonía radiológica; cuadro compatible con embolia séptica, con al menos 2 de los siguientes: dolor costal, hemoptisis, infiltrado alveolar o intersticial en la radiografía de tórax, cavitado o no.
- Síndrome constitucional  
Astenia, anorexia y pérdida de peso.
- Presentación neurológica  
La que cursaba con ACV, ya fuera isquémico o hemorrágico, o con AIT, meningitis, absceso cerebral o cuadro confusional sin evidencia de los previos.
- Presentación reumatológica  
La que cursaba con lumbalgias, artralgias, artritis o espondilodiscitis.
- Abdominal: abdomen agudo, hemorragia en cavidad abdominal, aneurismas micóticos.
- Presentación Cutánea  
Haber objetivado cualquiera de las siguientes lesiones: nódulos de Osler; lesiones de Janeway; lesiones necróticas; lesiones hemorrágicas; manchas de color café con leche.
- Embolias  
El diagnóstico de las embolias fue clínico, basado en signos clínicos (por ejemplo, disfunción orgánica de instauración brusca,

según datos obtenidos de la exploración física) junto con la información obtenida del diagnóstico por imagen (TAC, ecografía, arteriografía, RM). Las manifestaciones cutáneas de la endocarditis fueron excluidas del análisis porque su patogenia aún es cuestionable y no contribuyen a la morbilidad o mortalidad.

- Clasificación cronológica de las embolias arteriales

Según el momento en la evolución del episodio en que tuvieron lugar las embolias, se clasificaron de la siguiente manera:

- Antes de la instauración del tratamiento antibiótico correcto
- Después de la instauración del tratamiento antibiótico correcto
- Antes y también después de la instauración del tratamiento antibiótico correcto
- En cualquier momento del episodio (engloba a los anteriores)

- Endocarditis protésica precoz

La ocurrida en el primer año después de la cirugía cardíaca.

- Endocarditis protésica tardía

La ocurrida a partir del primer año después de la cirugía cardíaca.

Esta diferenciación se basa en el perfil microbiológico de uno y otro tipo de episodios; en la endocarditis protésica que ocurre durante el primer año tras la cirugía, la mayor parte de los casos son debidos a contaminaciones intraoperatorias (sobre todo *S. aureus*) o a gérmenes adquiridos intrahospitalariamente. Sin embargo, pasado este tiempo, la mayor parte de los episodios se

deben al mismo tipo de gérmenes que afectan a las válvulas nativas.

- Signos de infección persistente

Se definieron como fiebre persistente después de 7 días de tratamiento antibiótico correcto, hemocultivos positivos después de 48 horas de tratamiento antibiótico correcto o shock séptico(61)

- Sepsis: evidencia clínica de infección junto con indicios de una respuesta sistémica a la infección. Esta respuesta sistémica se manifiesta por la presencia de 2 ó más de estos hallazgos:

- $T^a > 38^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardiaca  $> 90$  lpm
- Frecuencia respiratoria  $> 20$  rpm ó  $p\text{CO}_2 > 32$  mmHg.
- Leucocitos  $> 12000/\mu\text{l}$ ,  $< 4000/\mu\text{l}$  ó  $> 10\%$  de formas inmaduras en banda.

- Shock séptico

Sepsis con hipotensión (tensión arterial sistólica  $< 90\text{mmHg}$ ) a pesar de la reposición adecuada de líquidos junto con alteraciones de la perfusión, que pueden evidenciarse por la acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda del estado mental, entre otras anormalidades.

Los pacientes que reciben agentes inotrópicos o vasopresores pueden o no estar hipotensos en el momento en que se determinan las alteraciones de la perfusión.

- Cirugía cardiaca

La necesidad de cirugía se clasificó en el diseño de nuestro protocolo tal y como sigue:

- Cirugía electiva: la realizada más allá de las 72 horas después de aceptarse el caso
- Cirugía urgente: la realizada en las 72 horas siguientes a la aceptación del caso
- Cirugía de emergencia: la realizada en las 24 horas siguientes a la aceptación del caso.

### 3.7. Microbiología

En todos los pacientes que tengan hemocultivos negativos en las primeras 96 horas debe realizarse serología para: *Chlamydia* spp. , *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, *Legionella* spp. y *Mycoplasma* spp.; si es posible, es recomendable realizar serología tanto para *C. pneumoniae* como *C. psittaci*.

- Hemocultivos

Se entiende como los realizados al inicio del cuadro, al ingreso o en caso de endocarditis infecciosa nosocomial que se desarrolla durante el ingreso por otra patología en las dos semanas previas al diagnóstico.

- Otras muestras

Incluye las procedentes de válvulas, material protésico intracardíaco, o focos sépticos metastáticos (LCR, líquido pleural, líquido articular, abscesos localizados, émbolos sépticos incluyendo la piel).

- Microorganismo causal

Se establece a partir de los hemocultivos o de las muestras ya referidas anteriormente, que tienen valor para el diagnóstico etiológico de la endocarditis infecciosa.

- Endocarditis con cultivos negativos

Aquel episodio de endocarditis en el cual todo tipo de cultivos realizados, tanto de sangre como de otras muestras, hayan resultado negativos.

- Estudio de la sensibilidad: se han referido únicamente los antibióticos que se emplean con más frecuencia, pero se pueden incluir otros que sean claves para el germen causal.
- Definición de los criterios diagnósticos de la serología:
  - *Chlamydia (psitacci, pneumoniae)*: fijación del complemento 1/64 o cuadruplicación del título inicial a las 2 semanas (seroconversión).
  - Fiebre Q (*Coxiella burnetii*): título de anticuerpos IgG antifase I  $\geq$  1:800.
  - *Legionella* spp.: título por inmunofluorescencia indirecta  $> 1/256$  ó seroconversión.
  - *Mycoplasma pneumoniae*: título por fijación de complemento  $> 1/64$  ó seroconversión.
  - *Brucella* spp: títulos de aglutinación en tubo  $> 1/160$  ó seroconversión.
- Tratamiento antibiótico correcto

Aquél que incluye combinaciones intravenosas a dosis altas de probado poder bactericida *in vitro* contra los microorganismos aislados. En los episodios sin germen identificado, se administraron regímenes empíricos.

La determinación de la concentración mínima inhibitoria de la penicilina se realizó de forma rutinaria en casos de infección estreptocócica.

También se determinó de forma rutinaria la sensibilidad de los estafilococos a oxacilina, vancomicina, rifampicina y gentamicina. Las

pruebas de sensibilidad de enterococos se realizaron a juicio del laboratorio de Microbiología. En casos de endocarditis con hemocultivos negativos, se realizaron pruebas de serología frente a *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp. y *Chlamydia* spp.

- Recurrencias
  - o Recaída: reaparición de la endocarditis infecciosa por el mismo patógeno causal que en el episodio previo. Si no se comprueba la identidad del germen por técnicas de biología molecular, se aplicaron los siguientes criterios temporales:
    - a) en los primeros 3 meses tras el alta, si es un germen de crecimiento rápido o agresivo (*S. aureus*, estreptococos del grupo A de Lancefield, entecococo, neumococo etc).
    - b) En los primeros 6 meses si el microorganismo es poco agresivo o de crecimiento lento (*S. viridans*, estafilococos coagulasa negativos, *Propionibacterium*...)
    - c) En los 2 primeros años si se dejó material protésico in situ.
  - o Reinfección: reaparición de la endocarditis infecciosa por un germen causal diferente al del episodio anterior. Reaparición de la endocarditis infecciosa por el mismo germen causal del episodio anterior si no cumple los criterios de tiempo para considerarla recaída.

### 3.8. Ecocardiografía

#### 3.8.1. Técnica ecocardiográfica

Los exámenes ecocardiográficos se realizaron con aparatos comerciales: Toshiba (Tokyo, Japón), Advanced Technology Laboratories (Best, Holanda) y

Hewlett-Packard (Palo Alto, California]). Para ello se emplearon sondas, inicialmente biplano y, posteriormente, multiplano, de 5MHz, siguiendo un procedimiento estandarizado.

### *3.8.2. Indicaciones de ecocardiograma transesofágico durante el episodio de EI.*

Las indicaciones del estudio transesofágico fueron las que se citan a continuación, además de cualquier otra que el médico responsable del paciente considerase oportuna:

- Al ingreso (sistemáticamente, a todos los pacientes, salvo contraindicaciones o negativa por parte del paciente)
- Siempre que cambie la situación clínica del paciente:
  - Aparición de un nuevo soplo
  - Desarrollo de insuficiencia cardiaca
  - Embolia
  - Desarrollo de trastornos de la conducción.
- Signos de infección persistente
- Una semana después del inicio del tratamiento antibiótico correcto, aunque no haya cambios en la situación clínica ni signos de infección persistente.
- Al alta

### *3.8.3. Definiciones de los hallazgos ecocardiográficos*

#### *3.8.3.1. Vegetación*

Masa adherida a una de las válvulas o material intracardiaco, con ecogenicidad diferente a la de las estructuras adyacentes y con un movimiento errático e independiente de la válvula(56).



3.8.3.2. *Diámetro mayor*

Medido en 2 ejes distintos, en milímetros. Se realizaron 3-5 mediciones y se registraron las mayores. En caso de múltiples vegetaciones o vegetaciones de nueva aparición, se registraron las mayores.

3.8.3.3. *Ecogenicidad: valoración cualitativa de 1 a 3:*

- 1: densidad similar a la del miocardio o trombo
- 2: densidad intermedia entre 1 y 3
- 3: densidad calcio.

3.8.3.4. *Movilidad: valoración cualitativa de 1 a 3:*

- 1: ausencia o mínima movilidad (eje mayor que oscila menos de 90°)
- 2: movilidad intermedia entre 1 y 3
- 3: eje mayor oscila más de 90°.

3.8.3.5. *Morfología*

- Sésil, cuando su base de implantación es mayor que el diámetro mayor de la vegetación en un eje perpendicular a la base de implantación.
- Pedunculada, toda vegetación que no es sésil.

3.8.3.6. *Complicaciones perianulares (172)*

- a. Absceso: engrosamiento de la región perianular, de más de 7 mm de diámetro en dos dimensiones, con o sin ecolucencias en su interior, que puede adoptar una forma más o menos redondeada, sin flujo en su interior.

- b. Pseudoaneurisma: cavidad perianular pulsátil que comunica con la luz vascular, con flujo en su interior. Medido en milímetros y en dos dimensiones.
- c. Fístula: comunicación entre cámaras cardíacas y/o grandes arterias con flujo a su través y fenómeno de aceleración proximal .

**3.8.3.7. Perforación**

Solución de continuidad en alguna de las valvas, con flujo a su través y fenómeno de aceleración proximal.

**3.8.3.8. Rotura**

Separación del velo respecto de su punto de anclaje, con falta de coaptación del resto de velos y movimiento libre entre ambas cavidades. Habitualmente se acompaña de insuficiencia valvular severa

**3.8.3.9. Dehiscencia protésica**

Demostración de nueva regurgitación periprotésica, de grado al menos moderado (173).

**3.8.3.10. Insuficiencia valvular**

Valorada de forma semicuantitativa en tres grados (leve, moderado o severo) (174, 175).

**4. Análisis estadístico**

Las variables continuas, presentadas como media  $\pm$  DE, fueron comparadas mediante el test *t* de Student o mediante análisis de la varianza. Las variables categóricas fueron comparadas mediante el test chi-cuadrado.

Las variables con relevancia clínica y aquellas con significación estadística en análisis univariado fueron incluidas en análisis de regresión logística y análisis de regresión multivariado.

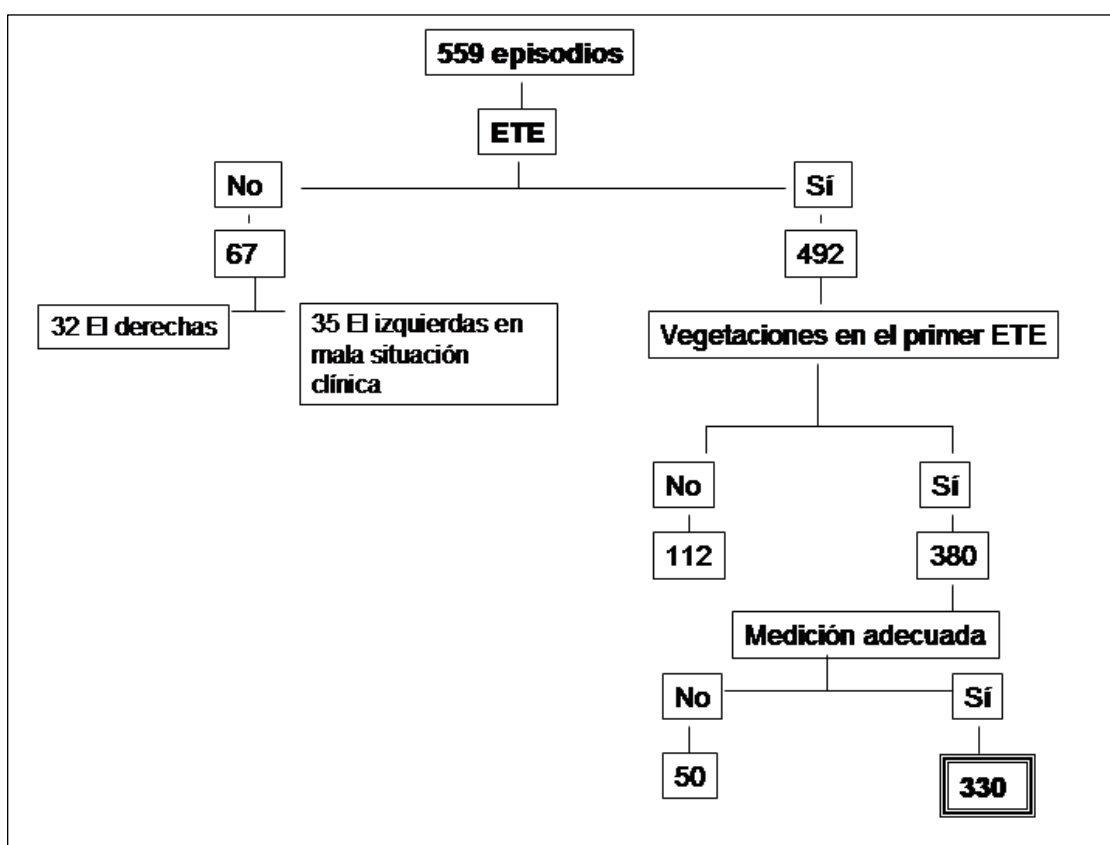
Se calcularon los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza (IC) al 95% empleando los coeficientes de regresión estimados y sus errores estándar según el análisis de regresión logística. Se evaluó la existencia de interacciones. Las variables con un valor de  $p < 0.15$  en el análisis univariado fueron seleccionadas para el análisis multivariado. La hipótesis nula fue rechazada en cada análisis cuando  $p < 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Windows SPSS, versión 13.0

# RESULTADOS



Desde Abril de 1996 hasta Mayo de 2005, fueron incluidos de forma consecutiva 559 episodios de endocarditis en 505 pacientes. El grupo de estudio de esta tesis doctoral está formado por 330 episodios de endocarditis ocurridos en 303 pacientes, en los que se detectaron y midieron vegetaciones en el primer ETE (figura1).

**Figura 1. Selección del grupo de estudio.**



- Características de los episodios excluidos del estudio.

Un total de 229 episodios fueron excluidos del estudio. En 67 casos no se realizó ningún ETE. Esta carencia de ETE se explica por varios motivos. De los 67 casos, 32 (47%) eran endocarditis derechas, en los que la información

obtenida mediante estudio transtorácico se consideró suficiente. El 51% restante de los episodios eran endocarditis izquierdas en los que la mala situación clínica del paciente (clase funcional NYHA > I en el 54,7% de los casos, shock séptico al ingreso en el 5,7%, edad > 65 años en el 45,7%) probablemente limitó la realización de estudios transesofágicos.

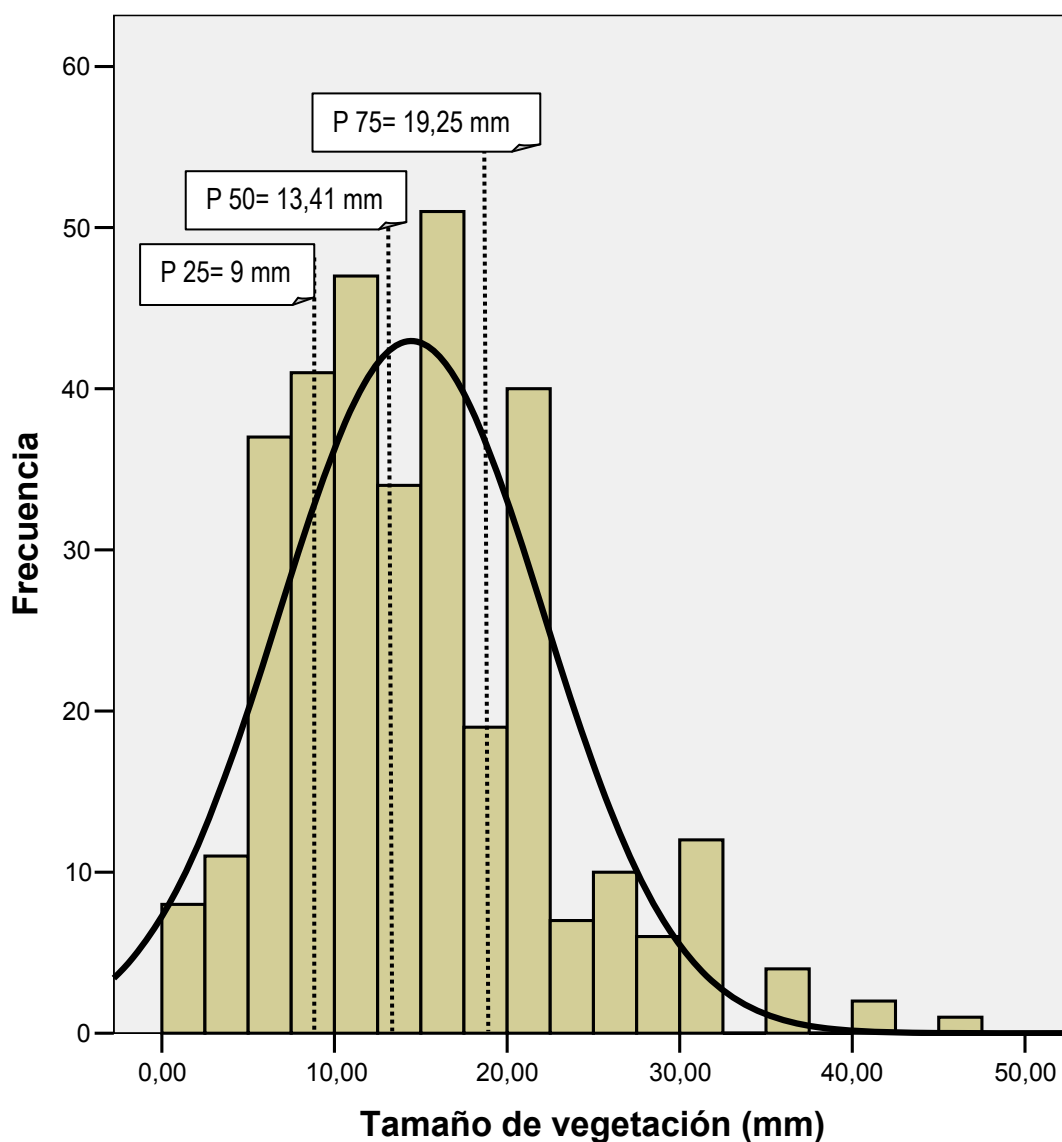
En 112 casos, no se detectaron vegetaciones en el primer ETE; de ellos, en 29 (25,8%) se encontraron vegetaciones en un segundo o sucesivo ETE. Finalmente, 50 casos con vegetaciones hubieron de ser excluidos del estudio, por carecer de mediciones o no haberse realizado éstas de acuerdo a los requerimientos del estudio.

### **1. Características generales del grupo de estudio.**

En 330 episodios de EI, se encontraron y midieron vegetaciones en el primer ETE.

#### **1.1. Tamaño de las vegetaciones**

El tamaño de las vegetaciones osciló entre 0,5 y 47 mm, siendo la media de 14,45 mm, con una desviación estándar de 7,66 mm, y la mediana de 13,4 mm (figura 2).



**Figura 2. Distribución y percentiles del tamaño de vegetación. P, percentil.**

### 1.2. Número de vegetaciones

En 300 episodios se detectó una sola vegetación. En 26 episodios se detectaron 2 vegetaciones (el 65,4% eran endocarditis mitroaórticas), y en 4 se encontraron 3 vegetaciones (los cuatro episodios con afectación multivalvular).

### 1.3. Porcentaje de endocarditis izquierdas y derechas

Hubo 281 episodios (85,1%) de endocarditis izquierdas, y 49 endocarditis derechas (14,84%).



#### 1.4. Porcentaje de episodios de endocarditis protésica

Las endocarditis protésicas supusieron el 28,2% de los episodios (93). De ellos, 41 (44,08%) fueron endocarditis protésicas precoces, y las 52 restantes fueron endocarditis protésicas tardías.

#### 1.5 Características epidemiológicas

##### 1.5.1. Sexo

La proporción hombre: mujer fue de 1,77:1.

##### 1.5.2. Edad

La edad media fue de  $55,75 \pm 16,8$  años (rango, de 18 a 88 años). La proporción de pacientes ancianos, con edad igual o superior a 65 años, fue del 40,3% (133 episodios). La proporción de pacientes muy ancianos, con edad igual o superior a los 80 años, fue del 4,24% (14 episodios).

##### 1.5.3. Episodios referidos desde otros centros

En 177 episodios (35,45%) el paciente venía referido desde otro centro.

##### 1.5.4. Origen nosocomial de la infección

En 85 episodios (25,75%) la infección fue adquirida en el medio hospitalario.

##### 1.5.5. Comorbilidades

Entre las enfermedades concomitantes, la diabetes mellitus fue la más frecuente (20% de los episodios). Tenían anemia crónica un 14,8%, enfermedad renal crónica un 7,2% y EPOC un 6,9% . Respecto a patologías debilitantes, el 6,9% tenía cáncer. El abuso de alcohol estaba presente en el

7,2%. Eran adictos a drogas por vía parenteral el 8,4%, y VIH (+) el 5,75%. Por último, un 5,15% estaba sometido a un tratamiento inmunodepresor.

#### 1.5.6. Tratamiento anticoagulante

Recibían anticoagulantes de forma crónica 82 pacientes (24,8%). Estos pacientes tuvieron vegetaciones más pequeñas que los demás:  $12,79 \pm 6,04$  vs  $15 \pm 8,05$ ,  $p=0.02$ . De ellos, 76 eran portadores de prótesis metálicas

#### 1.5.7 Profilaxis antibiótica

En el 10% de los episodios (33) se había administrado profilaxis antibiótica antes de un procedimiento de riesgo.

## **2. Análisis univariado. Características de los episodios en relación con el tamaño de vegetación en el primer ETE.**

### 2.1. Lesión cardíaca predisponente

#### 2.1.1. Cardiopatía reumática

Tenían lesión valvular reumática 36 pacientes (10,9%). Las vegetaciones tuvieron un tamaño similar al de otros episodios:  $15,52 \pm 6,89$  vs  $14,32 \pm 7,74$  mm,  $p = 0,37$  (tabla 6).

#### 2.1.2. Cardiopatía degenerativa

La enfermedad degenerativa calcificada se detectó en 27 episodios (8,1%), siendo el tamaño medio de vegetación  $13,75 \pm 7,03$  mm , frente a  $14,51 \pm 7,72$  mm en los restantes casos ( $p= 0,62$ ).

#### 2.1.3. Cardiopatía mixoide

La degeneración mixoide (prolapso mitral) estaba presente en 12 episodios (3,6%), y el tamaño de vegetación asociado fue  $14,65 \pm 6,92$ , frente a  $14,44 \pm 7,69$  mm en otros episodios ( $p= 0,89$ ).

#### 2.1.4. Cardiopatías congénitas

Tenían alguna forma de cardiopatía congénita de tipo *shunt* izquierda-derecha 20 pacientes (6% de los casos). El tamaño de vegetación asociado fue  $17 \pm 10,09$  mm, frente a  $14,29 \pm 7,46$  mm en otros episodios ( $p=0,12$ ).

#### 2.1.5. Portadores de prótesis valvulares

Esta forma de cardiopatía predisponente se dio en 97 episodios (29,3% de los casos). El tamaño medio de vegetación asociado fue significativamente menor al de otros episodios:  $12,26 \pm 6,49$  frente a  $15,36 \pm 7,93$  mm,  $p = 0,001$ .

#### 2.1.6. Endocarditis previa

El antecedente de endocarditis se contabilizó en 29 episodios (8,78%). En estos casos, el tamaño medio de vegetación fue menor que en el resto de episodios “únicos”:  $10,22 \pm 6,09$  mm, frente a  $14,87 \pm 7,70$  mm,  $p=0,002$ . Si no se tienen en cuenta los episodios de endocarditis sobre prótesis, la diferencia pierde la significación estadística:  $10,16 \pm 5,29$  vs  $12,52 \pm 6,71$  mm,  $p=0,2$ .

#### 2.1.7. Episodios sin cardiopatía estructural aparente

En la mayor parte de los episodios, 107, que suponen el 32,4% del total, no se logró identificar ninguna lesión predisponente a la infección, es decir, la válvula sobre la que asentaba la infección era, aparentemente, sana. En este grupo de episodios, el tamaño medio de vegetación fue  $15,68 \pm 7,81$  mm, frente a  $13,86 \pm 7,53$  mm en el resto de episodios,  $p=0,04$ .

### 2.1.8. Otras formas de cardiopatía

En el 1% restante, se describieron otras formas de cardiopatía, ej. Miocardiopatía hipertrófica. En estos casos, el tamaño medio de vegetación fue  $13,2 \pm 10,37$  mm, frente a  $14,47 \pm 7,63$  mm en otros,  $p = 0,71$ .

**Tabla 6. Lesiones cardiacas predisponentes**

Lesión Cardíaca	Frecuencia (%)	Tamaño medio de vegetación (mm)
Reumática	36 (10,9)	$15,52 \pm 6,89$
Degenerativa	27 (8,1)	$13,75 \pm 7,03$
Mixoide	12 (3,6)	$14,65 \pm 6,92$
Congénita	20 (6)	$17 \pm 10,09$
Prótesis	97 (29,3)	$12,26 \pm 6,49$
Endocarditis previa	29 (8,7)	$10,22 \pm 6,09$
Otras cardiopatías	3 (1)	$13,2 \pm 10,37$
Sin cardiopatía aparente	107 (32,4)	$15,68 \pm 7,81$

### 2.2. Formas de presentación clínica

#### 2.2.1. Curso agudo/ subagudo.

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso fue  $31,53 \pm 32,82$  días, y la mediana 20 días. En la mayor parte de los episodios (140, 42,4% del total), la duración de los síntomas hasta el momento del ingreso fue inferior a 15 días. Tuvieron un curso agudo el 77,2% de los episodios, y subagudo el 22,8% restante. El tamaño de vegetación no ofreció diferencias significativas en relación a ello:  $14,3 \pm 7,47$  mm en los episodios de curso agudo, frente a  $14,88 \pm 8,47$  mm en los subagudos o crónicos,  $p=0,58$  (tabla 7).

### 2.2.1.1. Tratamiento antibiótico previo

Habían recibido algún tratamiento antibiótico en los 15 días previos al ingreso 134 pacientes (40,6%). En 30 episodios este aspecto no quedó aclarado, y en los 166 restantes no había habido antibioterapia previa. La administración previa de antibióticos no se asoció a diferencias en el tamaño de vegetación:  $13,73 \pm 7,69$  vs  $14,92 \pm 7,66$  mm,  $p=0,4$ .

### 2.2.2. Presentación cardiológica

La forma de presentación con signos y síntomas cardiológicos incluye el soplo de nueva aparición, la insuficiencia cardiaca, y el bloqueo AV de nueva aparición o progresión del preexistente.

**Tabla 7. Formas de presentación clínica**

Presentación	Frecuencia (%)	Tamaño medio $\pm$ DE (mm)	p
Curso agudo	255 (77,2)	$14,3 \pm 7,47$	0,58
< 15 días	140 (42,4)	$13,38 \pm 6,81$	0,99
Tratamiento antibiótico previo	134 (40,6)	$13,73 \pm 7,69$	0,4
Presentación cardiológica	235 (71,2)	$14,77 \pm 8,50$	0,6
Soplo de nueva aparición	185 (56)	$14,42 \pm 7,36$	0,88
Insuficiencia cardiaca	115 (34,84)	$14,95 \pm 8,16$	0,38
Bloqueo AV	27 (8,18)	$11,22 \pm 4,96$	0,02
Fiebre	293 (88,7)	$14,31 \pm 7,75$	0,34
Fiebre al ingreso	264 (80)	$14,65 \pm 7,69$	0,37
Tiritona	126 (38,1)	$15,34 \pm 8,09$	0,2
Astenia, anorexia, pérdida de peso	145 (49,3)	$13,69 \pm 7,15$	0,09
Presentación neurológica	52 (15,7)	$15,47 \pm 8,29$	0,31
ACV	46 (13,9)	$14,06 \pm 8,0$	0,7
Isquémico	33 (10)	$14,57 \pm 8,89$	0,7
Hemorrágico	13 (3,93)	$12,76 \pm 5,64$	
AIT	5 (1,5)	$16 \pm 7,21$	0,52

Estado confusional	34 (10,3)	15,85 ± 6,39	0,27
Coma	10 (3,03)	17,4 ± 4,32	0,22
Meningitis	4 (1,2)	14 ± 1,41	0,89
Presentación renal	84 (25,5)	14,64 ± 8	0,83
Insuficiencia renal	53 (16)	15,39 ± 8,87	0,35
Hematuria	39 (11,8)	13,88 ± 6,32	0,59
Presentación abdominal	81 (24,5)	14,62 ± 7,99	0,85
Dolor abdominal	44 (13,3)	15,07 ± 8,56	0,58
Esplenomegalia	44 (13,3)	14,95 ± 8,43	0,67
Abdomen agudo	4 (1,2)	14 ± 11,16	0,89
Presentación pulmonar	63	14,55 ± 7,74	0,98
Infiltrados pulmonares	49 (14,8)	14,88 ± 7,36	0,73
Embolia pulmonar	19 (5,75)	14,44 ± 9,14	0,97
Hemoptisis	14 (4,3)	13,21 ± 6,99	0,52
Presentación reumatológica	120	14,28 ± 7,46	0,76
Mialgias, artralgias	89 (26,9)	14 ± 8,02	0,53
Artritis	14 (4,2)	18,96 ± 8,16	0,02
Presentación cutánea	53 (16)	14,51 ± 8,95	0,98
Lesiones hemorrágicas	27 (8,1)	15,51 ± 8,46	0,51
Nódulos de Osler	10 (3,03)	15,4 ± 6,38	0,72
Lesiones de Janeway	10 (3,03)	11,5 ± 5,14	0,2

#### 2.2.2.1. Soplo de nueva aparición

Se detectó en el 56% de los casos, y su presencia no se asoció a diferencias en el tamaño de vegetación: 14,42 ± 7,36 mm en los episodios en que se detectó, frente a 14,57 ± 8,07 en los episodios restantes,  $p=0,88$ .

#### 2.2.2.2. Insuficiencia cardíaca

Existían signos y síntomas de insuficiencia cardíaca al ingreso en 115 casos (34,84%). El tamaño de vegetación no varió respecto a episodios sin esta característica: 14,95 ± 8,16 vs 14,18 ± 7,38 mm,  $p=0,38$ . Atendiendo a su clase funcional, un 26% de los pacientes presentaban un estadio avanzado (clase III o IV de la NYHA).

### 2.2.2.3. Bloqueo AV de nueva aparición

Se encontró un bloqueo AV de nueva aparición en 27 episodios (8,18%). El bloqueo era de primer grado en 23 casos, y de segundo o tercer grado (avanzado) en 4 casos. En los episodios con nuevo bloqueo AV, las vegetaciones fueron más pequeñas que en los demás episodios:  $11,22 \pm 4,96$  vs  $14,74 \pm 7,79$  mm,  $p=0,02$ .

### 2.2.2.4. Otras formas de presentación cardiológica

En algunos casos, la presentación clínica cardiológica incluyó otras manifestaciones: así, por ejemplo, se detectó fibrilación auricular de reciente comienzo en el 9,3% de los casos. También presentaron signos y síntomas de pericarditis aguda 2 pacientes, e incluso la forma de debut consistió en infarto agudo de miocardio en un caso, en el que la vegetación medía 19 mm.

### 2.2.3. Fiebre y síndrome constitucional

La fiebre fue la forma de presentación más frecuente, formando parte de la constelación de signos y síntomas en 293 episodios (88,7%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tamaño de vegetación entre los casos con y sin fiebre:  $14,31 \pm 7,75$  mm vs  $15,56 \pm 6,84$  mm,  $p=0,34$ . En el momento del ingreso tenían fiebre el 80% del total, y tiritona el 38,1% (126 episodios). La tiritona inicial tampoco se asoció a diferencias en el tamaño de vegetación:  $15,34 \pm 8,09$  vs  $14,10 \pm 7,52$  mm,  $p=0,2$ . Entre los 37 episodios restantes, sin fiebre entre los síntomas iniciales, destaca un elevado porcentaje de pacientes ancianos, 59,5%. En estos casos sin fiebre, aunque la mayor parte fueron de curso agudo (67,6%), sólo un 37,8% llevaban menos de 15 días de evolución. En un 18,9% el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas fue superior a 3 meses.

El síndrome constitucional, con astenia, anorexia y pérdida de peso, se constató en 145 episodios (43,9%), y el tamaño de vegetación,  $13,69 \pm 7,15$  mm, fue comparable a episodios sin este cuadro,  $p=0,09$ .

#### 2.2.4. Presentación neurológica

Incluye un grupo heterogéneo de signos y síntomas: afectación del nivel de alerta, con confusión o coma y, principalmente, ACV.

La afectación neurológica estuvo presente en 52 episodios (15,7%), con tamaños de vegetación similares al resto de episodios:  $15,47 \pm 8,29$  vs  $14,31 \pm 7,50$  mm,  $p=0,31$ .

##### 2.2.4.1. ACV

En 46 episodios el paciente sufrió un ACV antes de ingresar. Las vegetaciones medidas en estos pacientes fueron comparables a las del resto de episodios:  $14,06 \pm 8,09$  vs  $14,51 \pm 7,60$  mm,  $p=0,70$ . En 33 de los casos, se trató de un accidente de tipo isquémico, y en los 13 restantes, hemorrágico. La distribución regional incluía a varios territorios en 6 de los casos. Finalmente, 5 casos fueron accidentes transitorios (AIT).

##### 2.2.4.2. Confusión, coma, meningitis

La disminución del nivel de alerta, como confusión, se detectó en 34 episodios, y otros 10 pacientes estaban en coma. Los tamaños de vegetación en ellos no presentaron diferencias respecto a pacientes con buen nivel de conciencia ( $p=0,27$  y  $p=0,22$ , respectivamente). En 4 pacientes se estableció el diagnóstico de meningitis. En ellos, las vegetaciones fueron similares al resto de pacientes ( $p=0,89$ ).



### 2.2.5. Presentación renal

La insuficiencia renal no conocida previamente y la hematuria macroscópica se consideraron formas de afectación renal. Tenían insuficiencia renal en el momento del ingreso 53 pacientes (16%), con una creatinina media de  $2,87 \pm 2,11$  mg/dL. No hubo diferencias en el tamaño de vegetación:  $15,39 \pm 8,87$  vs  $14,32 \pm 7,37$  mm,  $p = 0,35$ . Presentaron hematuria macroscópica 39 pacientes. Mediante análisis del sedimento de orina se encontraron cilindros hemáticos en 14 casos, cilindros granulosos en 30 casos, y proteinuria en 66 casos.

### 2.2.6. Presentación abdominal

Refirieron dolor abdominal 44 pacientes (13,3%), cuyas vegetaciones fueron similares a las del resto del grupo ( $15,07 \pm 8,56$  vs  $14,40 \pm 7,49$ ,  $p = 0,58$ ).

Presentaban esplenomegalia 44 pacientes. Cuatro pacientes debutaron con un cuadro de abdomen agudo, encontrándose en las pruebas de imagen 2 casos de colecistitis, uno con líquido libre y otro con hepatoesplenomegalia.

### 2.2.7. Presentación pulmonar

La afectación pulmonar parenquimatosa, con infiltrados, se detectó en 49 episodios, con tamaños de vegetación similares a los demás:  $14,88 \pm 7,36$  vs  $14,47 \pm 7,69$  mm,  $p = 0,73$ . En 19 episodios la afectación consistió en embolias pulmonares, que tampoco se asociaron a diferencias en las vegetaciones:  $14,44 \pm 9,14$  vs  $14,50 \pm 7,55$  mm,  $p = 0,9$ . Presentaron hemoptisis 14 pacientes.

### 2.2.8. Presentación reumatológica

La afectación reumatológica, con mialgias, artralgias y artritis, estuvo presente en 120 episodios (36,36%). En este grupo de pacientes, las

vegetaciones fueron mayores a las de otros pacientes:  $16,15 \pm 8,46$  vs  $14,07 \pm 7,43$ ,  $p=0.05$ . En los pacientes con mialgias y artralgias (tanto del esqueleto extraaxial como dorsalgias y lumbalgias), los tamaños de vegetación fueron similares a los de episodios sin estos síntomas ( $p=0,5$  y  $p=0,41$ , respectivamente). Sin embargo, en los 14 episodios con artritis, que afectaban fundamentalmente a pequeñas y medianas articulaciones, las vegetaciones fueron sensiblemente mayores al resto de episodios, con un tamaño medio de  $18,96 \pm 8,96$  ( $p=0,02$ ). No se incluye en este grupo un único episodio de espondilodiscitis, por haberse comprobado que se trataba de una embolia séptica.

#### 2.2.9. Presentación cutánea

Los estigmas cutáneos de endocarditis incluyeron manchas “café con leche”, lesiones hemorrágicas, lesiones necróticas, nódulos de Osler y lesiones de Janeway, y se encontraron en 53 casos (16%). No hubo diferencias en el tamaño de vegetación atendiendo a esta característica:  $14,51 \pm 8,95$  vs  $14,98 \pm 7,52$ ,  $p=0,98$ . El estigma encontrado con mayor frecuencia fueron las lesiones hemorrágicas (27 episodios), y los clásicos nódulos de Osler y lesiones de Janeway se observaron en 10 episodios cada uno.

#### 2.3. Foco de infección

La puerta de entrada más frecuente fue una infección local, en 38 episodios (11,5%), seguido por la presencia de un catéter intravascular (37 episodios) y cirugía reciente, en 36 episodios. En los casos atribuidos a infecciones locales, las vegetaciones fueron más grandes que en el resto:  $17,30 \pm 8,29$  vs  $14,08 \pm 7,50$ ,  $p=0,01$  (tabla 8).

En 138 episodios, que suponen un 41,8% del total, no se logró encontrar el foco de infección. Los tamaños de vegetación en estos casos fueron similares a los del resto del grupo:  $13,92 \pm 7,39$  vs  $14,83 \pm 7,84$ mm,  $p=0,28$ .

**Tabla8. Puertas de entrada**

Puerta de entrada	Frecuencia (%)	Tamaño medio de vegetación $\pm$ DE (mm)	p
Catéter iv	37 (11,2)	$14,31 \pm 8,37$	0,78
Cirugía previa	36 (10,9)	$13,73 \pm 6,42$	0,55
Manipulación dental	27 (8,1)	$15,75 \pm 8,48$	0,35
Manipulación genitourinaria	16 (4,8)	$14,62 \pm 7,71$	0,92
Manipulación gastrointestinal	10 (0,3)	$9,8 \pm 3,11$	0,05
Infección local	38 (11,5)	$17,3 \pm 8,29$	0,01
ADVP	28 (8,4)	$15,55 \pm 7,65$	0,42
Desconocida	138 (41,8)	$13,92 \pm 7,39$	0,28

#### 2.4. Datos microbiológicos

La media del número de hemocultivos extraídos en cada episodio fue de  $6,4 \pm 3,89$ , y la media del número de positivos fue  $3,07 \pm 2,38$ .

##### 2.4.1. Rendimiento de los cultivos

Se aisló el germen responsable a través de hemocultivos en 261 episodios (79%). El tamaño de vegetación en episodios con hemocultivos positivos fue parecido al de episodios con hemocultivos negativos:  $14,54 \pm 7,32$  vs  $14,11 \pm 8,85$  mm,  $p=0,67$ .

Otras investigaciones destinadas a identificar el germen responsable incluyeron el cultivo de otro tipo de material (válvulas, catéteres, otros líquidos biológicos), y se realizaron en 224 episodios (67,8%). Mediante estos cultivos adicionales se aisló el microorganismo en 110 episodios. Asimismo, se

realizaron serologías en 55 episodios, que fueron positivas en 8 de ellos (tabla 9).

**Tabla 9. Métodos de identificación del germen causal**

Método de identificación	Frecuencia (%)	Rendimiento (%)
Hemocultivos	330 (100)	261 (79)
Otros Cultivos	224 (67,8)	110 (33,3)
Válvulas (nativas y protésicas)	66 (20)	
Cables de marcapaso	17 (5,1)	
Catéteres	16 (4,8)	
Aspirado bronquial	5 (1,5)	
Urocultivos	76 (23)	
Otros líquidos biológicos	17 (5,1)	
Exudados	11 (3,3)	
Serologías	55 (16,7)	8 (2,4)
<i>Chlamydia</i> spp.	39 (11,8)	0
<i>Brucella</i> spp.	48 (14,5)	2
<i>Coxiella</i> spp.	44 (13,3)	3
<i>Legionella</i> spp.	34 (10,3)	2
<i>Mycoplasma</i> spp.	35 (10,6)	1
Cultivos negativos	45 (13,63)	

#### 2.4.2. Tamaño de la vegetación en función del microorganismo causal

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron los estafilococos, identificados en 132 episodios (40%). Les siguieron en frecuencia los estreptococos, aislados en 80 episodios (24,4%). Se encontraron enterococos en 20 episodios (6%), bacilos gramnegativos en 18 (5,45%), anaerobios en 5 (1,5%), y hongos en 3 (0,9%). Ningún episodio se debió a gérmenes del grupo HACEK. Hubo 17 infecciones polimicrobianas (5,1%). El número de episodios con cultivo negativo (microorganismo no identificado) fue

45 (13,63%). En los episodios restantes se identificaron otros microorganismos (*Brucella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.* y, en un episodio, *Bacillus circularis*) (tabla 10).

**Tabla 10. Perfil microbiológico**

Microorganismo	Frecuencia (%)
<i>S.aureus</i>	64 (19,3)
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	10 (3)
<i>S. coagulasa</i> negativo	58 (17,5)
<i>S. viridans</i>	47 (14,2)
<i>S. bovis</i>	12 (3,6)
Otros estreptococos	21 (6,3)
Enterococos	20 (6)
Bacilos gramnegativos	18 (5,45)
Anaerobios	5 (1,5)
HACEK	0
Polimicrobianas	17 (5,1)

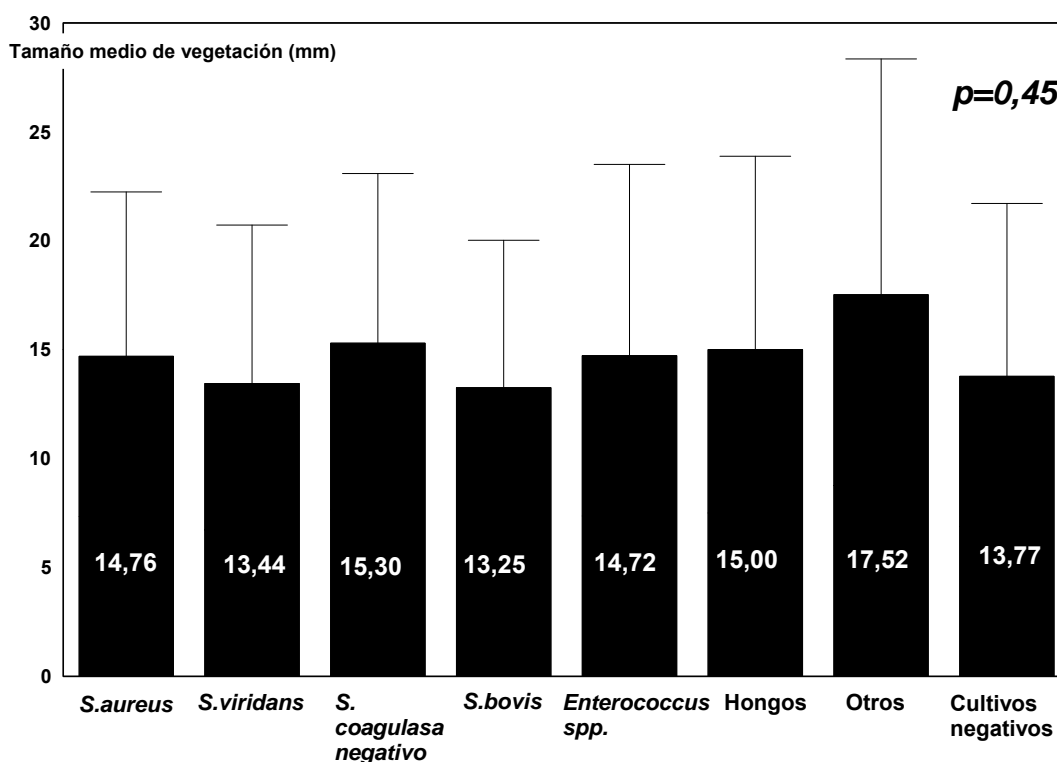
No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tamaño de la vegetación en función del germen responsable (figura 3). Dentro de los estafilococos, el microorganismo más frecuentemente aislado fue *S.aureus*, en 74 episodios, con un tamaño de vegetación de  $14,76 \pm 7,53$  mm, comparable al del resto de los episodios ( $p=0,69$ ). De ellos, 64 fueron sensibles a meticilina, y los 10 restantes fueron SAMR. En los episodios debidos a SAMR, las vegetaciones fueron más pequeñas:  $10,20 \pm 8,42$  vs  $15,40 \pm 7,23$  mm,  $p=0,04$ . El porcentaje de endocarditis protésicas en uno y otro grupo fue similar: 14,3% vs 20%,  $p= 0,64$ .

Los estafilococos coagulasa negativos se aislaron en 58 episodios, siendo el tamaño medio de la vegetación  $15,3 \pm 7,78$  mm,  $p=0,35$ . Dentro de  
~ 120 ~

los episodios debidos a estafilococos coagulasa negativos, en las endocarditis sobre válvula nativa el tamaño medio fue  $18,51 \pm 8,21$  mm, mientras que en las endocarditis protésicas fue  $12,68 \pm 6,43$  mm,  $p=0,004$ .

Entre los estreptococos, el más frecuente fue *S.viridans*; se documentó en 47 episodios (14,2%), con vegetaciones de  $13,44 \pm 7,28$  mm ( $p=0,32$  frente a otros episodios). *S.bovis* se aisló en 12 episodios. Sólo en 2 de ellos se pudo relacionar con un proceso gastrointestinal subyacente. Hubo 4 casos por *S.agalactiae* y 1 caso por *S.pneumoniae*.

**Figura 3. Microorganismo causal y tamaño de vegetación**



Los enterococos se aislaron en 20 casos, con tamaños de vegetación de  $14,72 \pm 8,78$  mm ( $p=0,87$  frente a no enterococos). De ellos, se consideraron

de origen nosocomial el 20%, en relación con inserción de catéteres (3 casos) y manipulación genitourinaria (1 caso).

Los bacilos gramnegativos fueron aislados en 18 episodios, siendo el tamaño de vegetación asociado a ellos  $13,22 \pm 7,02$  mm ( $p=0,48$  respecto al resto de episodios). Las especies aisladas incluyeron *E.coli*, *E.cloacae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas spp.* y *P. mirabilis*. El 66,7% de los pacientes con endocarditis por bacilos gramnegativos tenía 65 años o más, y el 33,3% fueron adquiridos en el medio hospitalario. La puerta de entrada, identificada en el 61,1% de los casos, se relacionó principalmente con infecciones locales e intervenciones quirúrgicas recientes (3 en cada caso), y menos con manipulaciones gastrointestinales o genitourinarias (2 y 1 caso, respectivamente).

Los gérmenes anaerobios fueron la causa de la endocarditis en 5 episodios, con tamaños de vegetación de  $7,80 \pm 4,86$  mm ( $p=0,05$  frente a los restantes). En todos los casos se aisló *Propionibacterium spp.* Cuatro de los 5 casos fueron endocarditis protésicas, y 4 se consideraron nosocomiales, asociadas a catéteres intravasculares (2) y cirugía (2). En uno de los casos, se identificó como puerta de entrada la aplicación de inyecciones para infiltración articular.

Diecisiete episodios se debieron a infección polimicrobiana, en los que las vegetaciones midieron  $12,78 \pm 5,45$  mm ( $p=0,35$ ). En la mayor parte de los casos, se trató de un coco grampositivo (*S.aureus*, *S. coagulasa negativo* o estreptococo), asociado a hongos, enterococos, corinebacterias o gramnegativos, como *Klebsiella spp.* o *Haemophilus spp.*) En 6 casos se

identificó origen nosocomial (manipulación gastrointestinal, genitourinaria, infección de catéteres- 2 en cada caso). Dos pacientes eran ADVP.

#### 2.4.3. Endocarditis sin germen identificado (cultivos negativos)

Hubo 45 episodios con cultivos negativos (germen no identificado), cuyas vegetaciones medían  $13,75 \pm 8,02$  mm, frente a  $14,56 \pm 7,60$  en episodios con microorganismo aislado,  $p = 0,50$ . Los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo en el 48,9% de los casos. En el 42,1% no se reconoció la puerta de entrada. En los casos en los que se identificó, la manipulación dental previa supuso un 20% de ellos. En 3 se había administrado profilaxis antibiótica. El curso fue agudo en el 73% de los episodios, y un 31,1% de los casos fueron nosocomiales. La búsqueda del germen responsable incluyó:

- hemocultivos, con una media de 7,75 extracciones por episodio (mínimo 2, máximo 18)
- cultivos de otros materiales biológicos y no biológicos: lavado broncoalveolar, esputo, orina, líquido pericárdico, líquido sinovial, médula ósea, tejido valvular, material trombótico, cables de marcapaso, catéteres
- serologías frente a *Coxiella burnettii*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Brucella spp.*, *Chlamydia spp.*

En 5 casos se aislaron gérmenes (*S.epidermidis*, *S.capitis*) que se consideraron contaminantes.

#### 2.4.4. Sensibilidad a antibióticos

Se identificaron 84 gérmenes resistentes a penicilina, 51 resistentes a oxacilina y 39 resistentes a gentamicina. En el caso de la oxacilina, la resistencia a antibiótico se asoció a vegetaciones de menor tamaño:  $13,64 \pm$



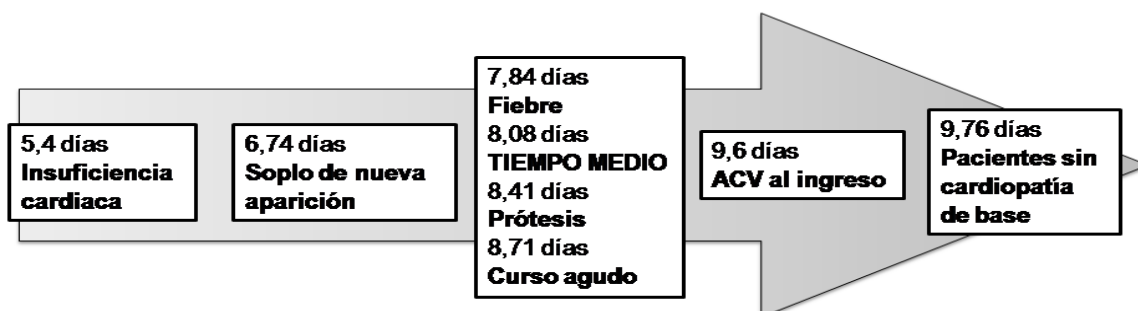
7,68 mm,  $p=0,015$  frente a sensible o sensibilidad intermedia. De ellos, el 51% eran endocarditis protésicas. En la mayor parte de los episodios (27) el germen aislado fue un estafilococo coagulasa negativo. De los 20 enterococos, el 40% fueron resistentes a gentamicina.

## 2.5. Datos ecocardiográficos

### 2.5.1 Intervalo de tiempo desde el ingreso hasta el primer ETE

El intervalo medio de tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la realización del primer ETE fue  $8,08 \pm 11,58$  días, rango 0 a 102 días; la mediana fue 5 días, y la moda 0 días (figura 4). Este tiempo no varió en función de que el paciente fuera referido desde otro hospital ( $p=0,27$ ), la duración de los síntomas antes del ingreso ( $p=0,11$ ), o el hecho de ser portador de prótesis ( $p=0,69$ ). Cuando el paciente no tenía ninguna cardiopatía de base, el intervalo fue más largo, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística:  $9,76 \pm 13,30$  vs  $7,26 \pm 10,50$  días,  $p=0,06$ . La detección de un soplo de nueva aparición apremió la realización del ETE, con un tiempo medio de  $6,74 \pm 11,19$  días, frente a los  $9,65 \pm 11,78$  días en los episodios sin soplo,  $p=0,02$ . La forma de presentación que se asoció a un menor lapso entre el ingreso y el ETE fue la insuficiencia cardiaca, donde el tiempo fue  $5,47 \pm 6,81$  días ( $p=0,003$ ).

**Figura 4. Tiempo desde el ingreso hasta la realización del primer ETE**



### 2.5.2 Localización de la infección

La válvula afectada con mayor frecuencia fue la mitral nativa, en 138 episodios (41,8%). Le siguió la válvula aórtica nativa, en 101 episodios (30,6%). Los casos de endocarditis mitroaórtica fueron 40 (12,2%) (tabla 11).

Hubo 93 episodios de endocarditis protésica (28,1%), de los cuales 76 eran prótesis metálicas y 17 eran prótesis biológicas. Se contabilizaron 57 casos de endocarditis sobre prótesis aórtica y 53 casos de endocarditis sobre prótesis mitral. Se registraron 35 episodios de endocarditis de válvula tricúspide nativa, y 28 infecciones de cable de marcapaso o DAI (1 caso). La válvula pulmonar nativa estuvo afectada en 3 episodios. Otras infecciones infrecuentes fueron la de la válvula de Eustaquio (1 caso), válvula tricúspide protésica (1 caso) y sobre CIV (2 casos).

**Tabla 11. Distribución de la afectación valvular**

Localización	Frecuencia (%)	Tamaño medio de vegetación (mm) ± DE
Aórtica nativa	101 (30,6)	13,68 ± 7,60
Mitral nativa	138 (41,8)	15,36 ± 7,93
Mitroaórtica	40 (12,2)	14,32 ± 7,88
Tricúspide nativa	35 (10,6)	14,94 ± 7,49
Pulmonar nativa	3 (1)	14 ± 1,73
Prótesis aórtica	57 (17,2)	11,59 ± 6,63
Prótesis mitral	53 (16)	12,61 ± 6,63
Marcapaso/DAI	28 (8,4)	17,85 ± 8,76

### 2.5.3. Tamaño de vegetación en función de la válvula afectada

#### 2.5.3.1. Endocarditis izquierda vs endocarditis derecha

En las endocarditis derechas el tamaño de vegetación fue mayor que el de las izquierdas:  $16,51 \pm 8,08$  mm vs  $14,09 \pm 7,54$  mm,  $p=0,042$ . En el caso de las infecciones sobre válvula tricúspide, el tamaño fue similar al resto de los casos:  $14,94 \pm 7,49$  vs  $14,40 \pm 7,70$  mm,  $p=0,63$ . Sin embargo, en las endocarditis sobre cable de marcapaso el tamaño fue  $17,85 \pm 8,76$  mm, frente a  $14,15 \pm 7,51$  mm en el resto,  $p=0,15$ , lo que explica la diferencia global detectada.

#### 2.5.3.2. Endocarditis sobre válvula nativa izquierda

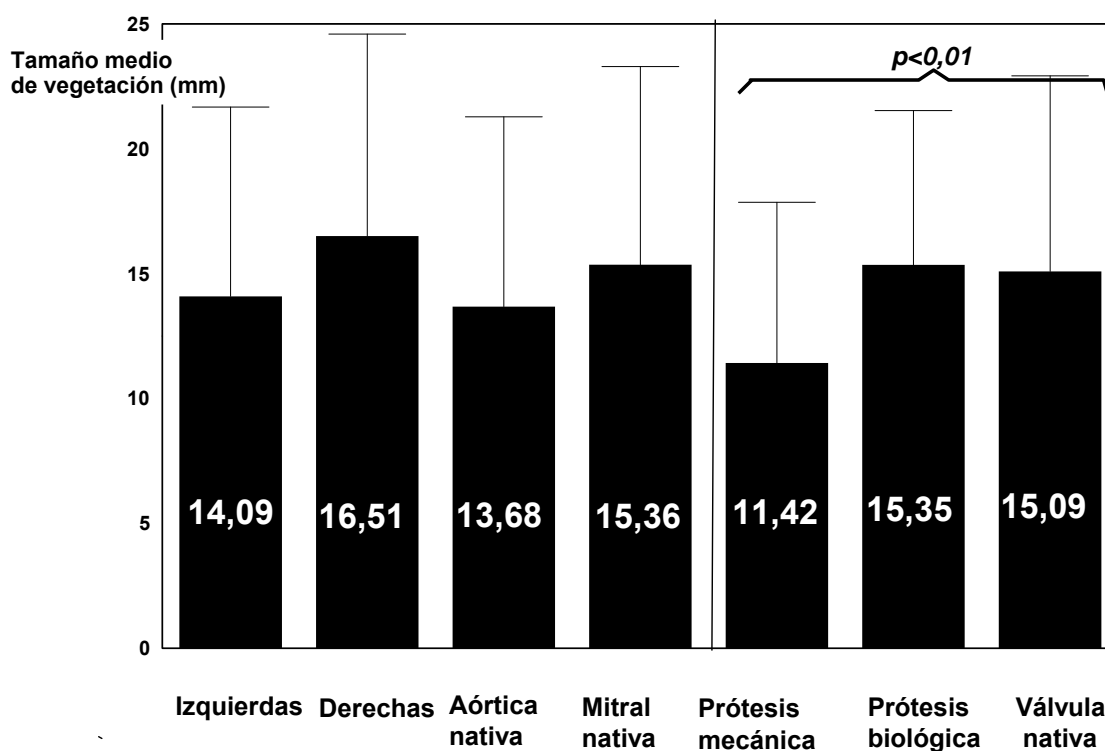
En las endocarditis sobre válvula mitral, el tamaño de vegetación fue mayor al del resto de episodios:  $15,36 \pm 7,93$  vs  $13,71 \pm 7,34$  mm,  $p=0,05$ . En las endocarditis aórticas no hubo diferencias en el tamaño de vegetación:  $13,68 \pm 7,60$  mm,  $p=0,22$ . Tampoco en las endocarditis mitroaórticas, con vegetaciones de  $14,32 \pm 7,88$  mm,  $p=0,9$  respecto al resto de episodios (figura 5).

#### 2.5.3.3. Endocarditis protésicas

Las endocarditis protésicas tuvieron vegetaciones de menor tamaño que las nativas:  $12,14 \pm 6,54$  vs  $15,36 \pm 7,88$  mm,  $p=0,001$ . En las prótesis metálicas el tamaño medio fue  $11,42 \pm 6,44$  mm y en las biológicas  $15,35 \pm 6,18$ ,  $p=0,02$ . En relación a la posición, el tamaño medio en prótesis aórticas fue  $11,56 \pm 6,68$  mm, y en las prótesis mitrales  $12,61 \pm 6,63$  mm,  $p=0,29$ . Se detectó deshiscencia de la prótesis en 27 casos, con vegetaciones similares a los restantes,  $p=0,17$ .

No se detectaron diferencias entre las endocarditis protésicas precoces y tardías:  $12,70 \pm 6,33$  mm vs  $11,75 \pm 6,74$  mm,  $p=0,49$ .

**Figura 5. Tamaño de vegetación y localización de la infección**



#### 2.5.4. Movilidad y densidad

Las vegetaciones más móviles fueron de mayor tamaño:  $15,94 \pm 7,21$  mm,  $p<0,001$ . Aunque las vegetaciones menos ecogénicas fueron más grandes que las más ecodensas, la diferencia no alcanzó significación estadística,  $p=0,13$  (tabla 12).

**Tabla 12. Movilidad y densidad**

Movilidad y Densidad		Tamaño medio de vegetación (mm) $\pm$ DE	p
Movilidad	I	10,53 $\pm$ 5,63	< 0,001
	II	13,10 $\pm$ 6,54	
	III	15,94 $\pm$ 7,21	
Densidad	I	16,19 $\pm$ 7,01	0,13
	II	14,08 $\pm$ 7,12	
	III	14,26 $\pm$ 7,03	

#### 2.5.5. Destrucción valvular y tamaño de la vegetación

En 200 episodios con insuficiencia valvular moderada o severa, el tamaño de vegetación fue similar a los 130 con insuficiencia ligera: 14,63  $\pm$  7,65 vs 14,17  $\pm$  7,69 mm, p=0,59.

#### 2.5.6. Complicaciones perianulares

Se detectaron complicaciones perianulares en 58 episodios (17,5%). La dimensión de las vegetaciones fue comparable al resto de episodios: 13,57  $\pm$  6,77 vs 14,64  $\pm$  7,83 mm, p=0,33. Hubo 33 abscesos, 20 pseudoaneurismas y 11 fístulas. De los 58 episodios, 34 (58,6%) correspondieron a endocarditis sobre prótesis. Seis episodios correspondieron a endocarditis mitroaórticas (tabla 13).

**Tabla 13. Complicaciones perianulares.**

Complicaciones perianulares	Frecuencia	Tamaño medio de vegetación (mm) $\pm$ DE	p
Abscesos	33	14,68 $\pm$ 6,86	0,85
Pseudoaneurismas	20	10,9 $\pm$ 7,14	0,03
Fístulas	11	12,89 $\pm$ 4,24	0,49

## 2.6. Anatomía patológica

Se llevó a cabo análisis anatomopatológico en 177 episodios (53,6%), fundamentalmente de material quirúrgico. Se realizaron 10 necropsias. Mediante anatomía patológica, se detectaron vegetaciones en 158 casos (89,2% de los 177). Se encontraron complicaciones perianulares en 71 casos: 53 abscesos, 16 pseudoaneurismas, 14 fístulas (en algunos casos, más de una complicación). En 32 episodios se detectaron perforaciones valvulares.

## 2.7. Curso clínico

La duración media del ingreso hospitalario fue  $40,96 \pm 26,2$  días (rango, de 2 a 220 días), con mediana de 36 días. El tiempo de hospitalización fue más largo en los pacientes ancianos ( $44,92 \pm 30,5$  días,  $p=0,02$ ), en las endocarditis protésicas ( $47,45 \pm 32,5$ ,  $p=0,005$ ), y en los que sufrieron embolias ( $47,2 \pm 35,79$  días,  $p=0,009$ ). En los pacientes que necesitaron cirugía la duración de la hospitalización se prolongó, aunque no de forma estadísticamente significativa:  $43,28 \pm 27,92$  días,  $p=0,07$ . El tiempo medio de hospitalización en los pacientes que fallecieron fue  $32,25 \pm 32,30$  días,  $p < 0,001$  (tabla 14).

**Tabla 14. Duración del ingreso, factores asociados.**

Factor	Duración media del ingreso (días)	p
Edad > 65 a	44,9	0,02
E.i. protésica	47,4	0,005
Embolias	47,2	0,009
Insuficiencia renal	43,7	0,7
Cirugía	43,2	0,7
Exitus	32,2	0,001

### 2.7.1. Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca fue la complicación más frecuente, en 175 episodios (53%), con vegetaciones de  $14,80 \pm 8,02$  mm,  $p=0,37$  (tabla 15).

**Tabla 15. Complicaciones durante el ingreso**

Complicación	Frecuencia (%)	Tamaño medio de vegetación (mm) $\pm$ DE	p
Insuficiencia cardiaca	175 (53)	$14,8 \pm 8,02$	0,37
Embolias	91 (27,5)	$15,82 \pm 8,56$	0,04
Signos de infección persistente	122 (36,9)	$15,66 \pm 7,72$	0,02
Shock séptico	39 (11,8)	$18,94 \pm 8,79$	<0,001
Insuficiencia renal	149 (45,1)	$14,84 \pm 7,90$	0,4
Cirugía cardiaca	181 (54,8)	$15,4 \pm 8,15$	0,01

### 2.7.2 Embolias

Se contabilizaron embolias arteriales en 91 episodios (27,5%). El tamaño medio de vegetación en los episodios con embolias fue  $15,82 \pm 8,56$  mm, frente a  $13,93 \pm 7,23$  mm en los episodios sin esta complicación,  $p=0,04$ .

#### 2.7.2.1. Localización de las embolias

Las embolias se localizaron en el SNC en 63 casos, en el hígado, bazo o riñón (eje hepatoesplenorrenal) en 35 casos, y en otras localizaciones (extremidades) en 2 casos. En los episodios con afectación del SNC la medida de las vegetaciones fue comparable al resto de episodios ( $p=0,58$ ), mientras que en los casos de embolias hepatoesplenorreñales las vegetaciones fueron mayores que en los demás:  $18,4 \pm 10,04$  vs  $13,98 \pm 7,20$  mm,  $p=0,001$ .

## 2.7.2.2. Distribución temporal de las embolias

## a. Antes del inicio del tratamiento antibiótico correcto.

En 62 casos (68,1% del total), las embolias precedieron a la instauración del tratamiento antibiótico correcto, siendo el tamaño medio de vegetación  $16,46 \pm 9,13$  vs  $13,99 \pm 7,21$  mm,  $p=0,02$  (tabla 16). La mayoría afectaron al SNC (46 casos), y en 23 se localizaron en el eje hepatoesplenorrenal (en algunos casos, en ambas localizaciones). Fueron principalmente endocarditis sobre válvula nativa (69,4% de los casos), de la válvula mitral en el 51,6%. El germen que se aisló con más frecuencia fue *S.aureus* (25,8%); los episodios con cultivos negativos supusieron el 11,3% del total.

## b. Después del inicio del tratamiento antibiótico correcto

ocurrieron 35 embolias, en las que las vegetaciones fueron de tamaño similar al resto de episodios:  $15,15 \pm 6,89$  vs  $14,37 \pm 7,75$  mm,  $p=0,56$ .

## c. En 6 casos hubo embolias tanto antes como después de

iniciado el tratamiento antibiótico correcto. En ellos, las vegetaciones fueron mayores,  $18,5 \pm 4,5$  mm, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.

**Tabla 16. Distribución temporal de las embolias**

Momento de las embolias	Frecuencia (%) n embolias = 91	Tamaño medio de vegetación (mm) $\pm$ DE	p
Antes del inicio del tratamiento	62 (68,1)	$16,46 \pm 9,13$	0,02
Después del inicio del tratamiento	35 (38,4)	$15,15 \pm 6,89$	0,56
Antes y después	6(6,5)	$18,5 \pm 4,5$	0,19



### 2.7.3. Infección persistente

El fracaso en el control de los signos de infección (fiebre persistente, hemocultivos persistentemente positivos) ocurrió en 122 episodios (36,9%), y se asoció a vegetaciones mayores que en otros casos:  $15,66 \pm 7,72$  vs  $13,74 \pm 7,54$  mm,  $p=0,02$ . De ellos, el 49,6% se debió a estafilococos (*S.aureus* o *S. coagulasa* negativos). El porcentaje de endocarditis protésicas, 29,5%, fue similar al de la serie general.

### 2.7.4. Shock séptico

Esta situación catastrófica sucedió en 39 episodios (11,8%), llevando asociadas vegetaciones significativamente más grandes que el resto:  $18,94 \pm 8,79$  vs  $13,85 \pm 7,30$  mm,  $p<0,001$ . De nuevo, el microorganismo responsable fue, generalmente, un estafilococo (55,3% de los casos). En el 15,4% se aislaron bacilos gramnegativos y, en el 12,8% enterococos. Más de la mitad de los pacientes, el 56,4%, eran ancianos.

### 2.7.5. Cirugía cardiaca

Necesitaron cirugía de sustitución valvular antes de completar el ciclo de antibióticos 181 pacientes (54,8%). En ellos, las vegetaciones fueron mayores que en el resto de episodios:  $15,40 \pm 8,15$  vs  $13,29 \pm 6,86$  mm,  $p=0,01$ .

Entre los pacientes que fueron operados, el 35,4% eran mayores de 65 años, y tenían endocarditis protésica el 30,4%. La válvula implicada en la mayor parte de los casos fue la aórtica nativa, en el 30,9%, seguida por la mitral nativa, en el 23,2%. El germen responsable fue principalmente un estafilococo, aislándose *S.aureus* o *S. coagulasa* negativo en un 21,7% de episodios, respectivamente. En el 14,4% de casos no se identificó germen causal. La técnica quirúrgica empleada en más casos fue la sustitución

valvular por prótesis mecánica, en el 66,7%. La sustitución por prótesis biológica se realizó en el 15%. En un caso se sustituyó por un homoinjerto. Otras técnicas empleadas incluyeron la retirada de cables de marcapaso, el implante de marcapasos epicárdico y la combinación de sustitución valvular con cierre de defectos con parches, o la reparación de la válvula mitral, efectuada en un solo caso.

#### 2.7.5.1 Momento de la cirugía

La intervención se realizó de forma programada (más de 72 h después de la aceptación del caso) en 110 episodios. Necesitaron cirugía urgente (en las 72 h siguientes a la aceptación del caso) 71 pacientes, y con carácter de emergencia (en menos de 24 h) 14 pacientes. No hubo diferencias en el tamaño de las vegetaciones en función de la cronología de la cirugía,  $p=0,35$ .

El tiempo de tratamiento transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la cirugía fue, de media, 14,78 días, y la mediana 9 días. El 75% de los pacientes fueron intervenidos en los 18 primeros días de tratamiento.

#### 2.7.5.2 Indicaciones de cirugía

El tamaño de vegetación constituyó una indicación para cirugía en 32 episodios, en los que las vegetaciones eran, como media, de  $20,84 \pm 10,48$  mm,  $p<0,001$  respecto al resto de episodios. En sólo 1 episodio el tamaño de vegetación fue la única indicación para cirugía. La vegetación medía 30 mm (tabla 17).

**Tabla 17. Indicaciones de cirugía**

Indicación	Frecuencia (%) n cirugía = 181	Tamaño medio de vegetación (mm) ± DE	p
Tamaño de vegetación	32 (16,7)	20,84 ±10,48	<0,001
Insuficiencia cardíaca	82 (45,3)	14,79± 8,54	0,33
Embolias	15 (8,2)	16,93 ±8,45	0,45
Disfunción valvular severa sin insuficiencia cardíaca	41 (22,6)	15,58± 9,30	0,89
Endocarditis protésica	52 (28,7)	13,48± 6,45	0,04
Infección persistente	55 (30,3)	16 ±7,77	0,53
Germen causal	10 (5,5)	10,75 ±4,66	0,06
Complicaciones perianulares	48 (26,5)	13,53 ±6,62	0,05

La principal razón para remitir al paciente a cirugía fue la insuficiencia cardíaca, considerada en 82 episodios, seguida por los signos de infección persistente, en 52 episodios. Las embolias, únicas o recurrentes, apoyaron la necesidad de cirugía en 11 y 15 casos, respectivamente, sin asociarse a diferencias en el tamaño de la vegetación.

#### 2.7.6. Mortalidad intrahospitalaria

##### 2.7.6.1. Mortalidad y tamaño de vegetación

Fallecieron 96 pacientes, que supone un 29% del total. El tamaño de vegetación fue similar entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron: 15,04 ± 7,66 vs 14,21± 7,66 mm, p=0,37.

##### 2.7.6.2. Factores asociados a exceso de mortalidad (análisis univariado)

En el análisis univariado, los factores asociados a un exceso de mortalidad fueron la insuficiencia cardíaca (RR 1,62, p<0,001), el shock séptico (RR 7,06, p<0,001), la presencia de embolias (RR 1,52, p=0,02), la endocarditis

protésica (RR 2,  $p < 0,001$ ) y el *S. coagulasa* negativo como microorganismo causal (RR 1,6,  $p = 0,05$ ). El exceso de riesgo atribuible a la edad avanzada no alcanzó significación estadística (tabla 18).

**Tabla 18. Factores asociados a mortalidad (univariado)**

Factor	RR univariado (IC 95%)	p
Edad > 65 años	1,2 (0,98-1,68)	0,07
Edad > 80 años	0,97 (0,31-3)	1
Origen referido	0,94 (0,68-1,3)	0,75
Cirugía	0,98 (0,79-1,22)	0,83
Endocarditis protésica	2 (1,44-2,79)	<0,001
<i>S.aureus</i>	1,3 (0,87-1,49)	0,19
Cultivos negativos	0,69 (0,35-1,3)	0,27
Insuficiencia cardíaca	1,62 (1,34-1,95)	<0,001
Embolias	1,52 (1,07-2,1)	0,02
Infección persistente	2,7 (0,5-14,4)	0,2
Shock séptico	7 (3,58-13,9)	<0,001

#### 2.7.6.3. Causas de muerte

La causa de muerte más frecuente fue el fracaso multiorgánico, en 18 de los 96 episodios, junto con el shock séptico, en 15 pacientes.

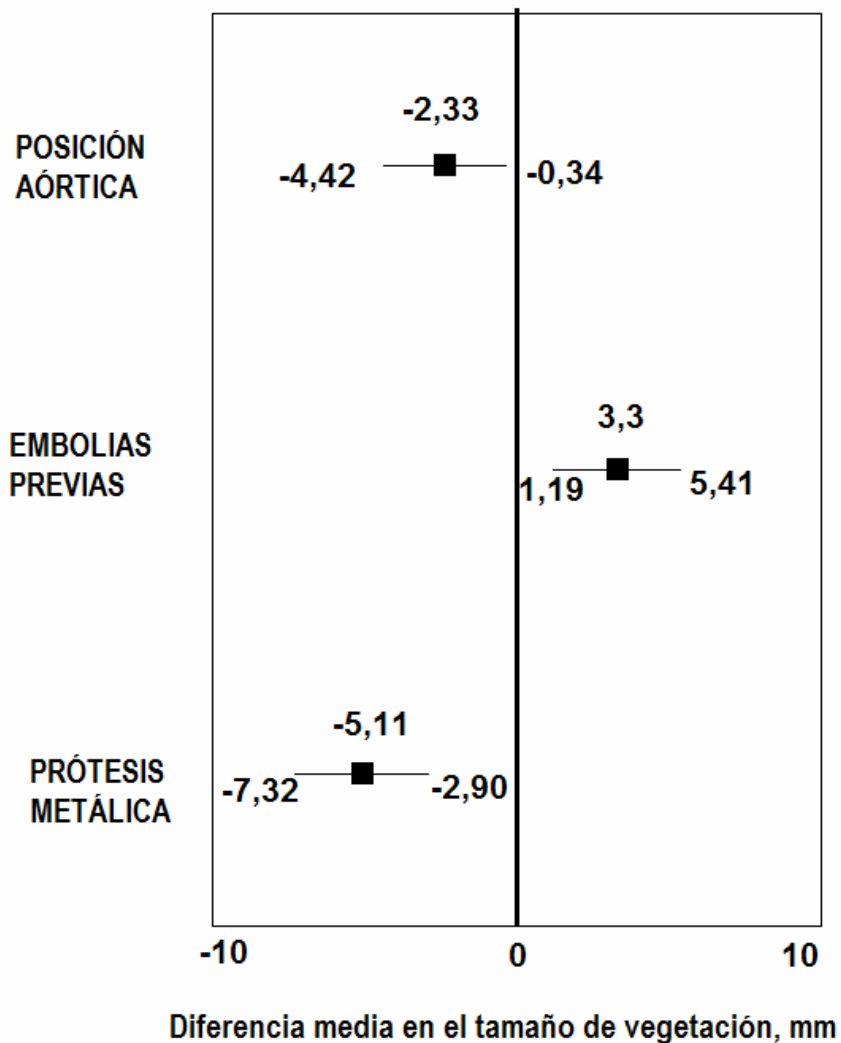
Fallecieron por insuficiencia cardíaca 11 pacientes, y en otros 11 no se logró recuperación tras la desconexión de la circulación extracorpórea en el quirófano. Dos pacientes fallecieron por taponamiento cardíaco.

### **3. Análisis de regresión logística: factores determinantes del tamaño de vegetación en el primer ETE.**

Después de introducir las variables con significación estadística en el análisis univariado y otras variables de relevancia clínica en un modelo de regresión logística, los factores determinantes del tamaño de vegetación en el primer ETE fueron:

- La posición aórtica: diferencia media -2,33 mm, IC 95%: -4,42 a -0,34,  $p=0,01$ .
- Las embolias previas al inicio del tratamiento antibiótico: diferencia media 3,3 mm, IC 95%: 1,19 a 5,41,  $p=0,001$ .
- La endocarditis sobre prótesis metálica: diferencia media -5,11 mm, IC 95%: -7,32 a -2,90,  $p<0,001$ .

Las variables introducidas en el modelo fueron: posición mitral, posición aórtica, embolias previas, endocarditis protésica metálica, endocarditis protésica biológica, ausencia de cardiopatía estructural, endocarditis previa, tratamiento antibiótico previo, bloqueo AV, endocarditis por *S.aureus* , y endocarditis fúngica (figura 6).



**Figura 6. Factores determinantes del tamaño de vegetación en el primer ETE**

#### **4. Análisis multivariado: implicaciones pronósticas del tamaño de vegetación en el primer ETE.**

Mediante análisis multivariado (tabla 19), se determinó que el tamaño de vegetación en el primer ETE tiene influencia pronóstica sobre:

- La aparición de embolias en cualquier momento del episodio: RR 1,04, IC 95%: 1,01-1,09,  $p=0,04$ . Modelo ajustado en función de la edad, curso agudo,

*S.aureus*, *S.viridans*, endocarditis sobre prótesis metálica, posición aórtica o mitral, movilidad de la vegetación.

- La necesidad de cirugía: RR 1,05 (1,02-1,09), p=0,02. Modelo ajustado en función de la edad, defecto cardíaco subyacente, *S.aureus*, *S.viridans*, *S.coagulasa* negativo, endocarditis protésica, posición aórtica o mitral, embolias en cualquier momento del episodio, complicaciones perianulares, signos de infección persistente, bloqueo AV e insuficiencia cardíaca.
- La persistencia de los signos de infección: RR 1,03 (0,99-1,07), p=0,059. Modelo ajustado por edad, curso agudo, *S.aureus*, *S.viridans*, *S.coagulasa* negativo, prótesis metálica, posición aórtica o mitral, embolias previas al tratamiento, e insuficiencia cardíaca.
- El shock séptico: RR 1,08 (1,02-1,15), p=0,007. Modelo ajustado por edad, curso agudo, *S.aureus*, *S.coagulasa* negativo, prótesis metálica, posición, embolias, signos de infección persistente, e insuficiencia cardíaca.

**Tabla 19. Implicaciones pronósticas del tamaño de vegetación en el primer ETE**

Evento	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	p
Embolias Totales	1,04 (1,00-1,09)	0,04
Necesidad de cirugía	1,05 (1,02-1,09)	0,02
Signos de infección persistente	1,03 (0,99-1,07)	0,059
Shock séptico	1,08 (1,02-1,15)	0,007

El tamaño de vegetación, mediante análisis multivariado, no demostró influencia pronóstica sobre el riesgo de insuficiencia cardíaca ni sobre la mortalidad (tablas 20 y 21).

**Tabla 20. Factores determinantes de insuficiencia cardíaca (análisis multivariado)**

Factor	Riesgo relativo	IC 95%	p
Tamaño de vegetación	1,02	0,98-1,06	0,18
Bloqueo AV	0,29	0,09-0,88	0,02
Endocarditis izquierda	3,67	1,56-8,63	0,003
Complicaciones perianulares	2,25	1,17- 4,55	0,02
Insuficiencia valvular al menos moderada	2,51	1,38- 4,55	0,002
FEVI deprimida	3	1,18-7,60	0,02

*Ajustado por tamaño de vegetación, edad, curso agudo, cardiopatía predisponente, bloqueo AV, endocarditis izquierda, complicaciones perianulares, insuficiencia valvular, embolias, FEVI, endocarditis protésica*

**Tabla 21. Factores determinantes de mortalidad (análisis multivariado)**

Factor	Riesgo relativo	IC 95%	p
Tamaño de vegetación	1	0,96-1,05	0,6
Edad < 65 años	0,71	0,39-1,2	0,25
Prótesis metálica	2,87	1,54-5,34	0,001
Insuficiencia cardíaca	3	1,65-5,5	<0,001
Shock séptico	9,2	3,77-22,7	<0,001

*Ajustado por tamaño de vegetación, edad, curso agudo, cardiopatía predisponente, S.aureus, endocarditis protésica, posición, embolias, insuficiencia cardíaca, shock séptico, cirugía cardíaca*





# DISCUSIÓN



## **1. Introducción**

Esta Tesis Doctoral analiza el papel de la vegetación en el momento del diagnóstico, y lo hace a través de una amplia serie de casos con el denominador común del ecocardiograma transesofágico. Según nuestro conocimiento, no hay ninguna otra serie reciente focalizada en la vegetación exclusivamente mediante ETE, y todas las anteriores combinan ETT y ETE (54, 82, 176-178).

Sin duda, la vegetación es la protagonista principal de esta enfermedad, como dato cuasi patognomónico y como el elemento anatomopatológico que la define. Aunque no es la única manifestación anatómica de la enfermedad, sigue siendo signo guía y sinónimo de endocarditis para el médico que la sospecha.

La universalización del ecocardiograma, tanto transtorácico como transesofágico, ha supuesto una herramienta al alcance de casi todos en el despistaje de la endocarditis. Actualmente, se utiliza como elemento de primera necesidad con esta finalidad, y se calcula que el 10% de los ETE están destinados a descartar endocarditis (99).

El ecocardiograma, por tanto, ha adquirido una gran importancia, con el componente añadido de premura o urgencia, y la expectativa de obtener el máximo de información útil en cuanto a daño estructural y riesgo de complicaciones. Todo ello basado en la lógica inquietud de quien conoce las múltiples caras de esta enfermedad y lo devastador de sus complicaciones. En la misma línea, la detección de vegetaciones se convierte en el elemento más importante del diagnóstico ecocardiográfico. De su apariencia y características

se pretende extrapolar información útil sobre el caso, que permita, de alguna manera, optimizar el tratamiento.

Esta Tesis doctoral ha incluido 330 episodios consecutivos de endocarditis con vegetaciones medidas en el primer ETE. Como resultado, se ha averiguado que el tamaño de vegetación en el primer ETE está determinado por tres factores: posición aórtica, embolia antes del inicio del tratamiento antibiótico, y la infección de una prótesis metálica, y que este tamaño de vegetación tiene influencia pronóstica sobre la aparición de embolias, la necesidad de cirugía, la persistencia de los signos de infección y el shock séptico.

## **2. Particularidades metodológicas**

Este estudio se ha basado en el uso exclusivo del ecocardiograma transesofágico. Entre la vasta bibliografía publicada sobre el tema, la mayor parte de los trabajos se basan en la combinación de ambas técnicas, transtorácica y transesofágica. Ello no impide, a nuestro juicio, que los resultados sean comparables entre unos estudios y otros; si acaso, esperamos añadir precisión a lo previamente existente.

Esta Tesis está elaborada a partir de datos provenientes de distintos Hospitales. El diseño multicéntrico es habitual en estudios sobre endocarditis, considerando la prevalencia de la enfermedad (58, 162). En este estudio se ha intentado minimizar el sesgo de selección unificando, desde la formación del Grupo de Trabajo, criterios conceptuales y de actuación, y adecuándolos posteriormente a las Guías de Práctica Clínica publicadas por las distintas

instituciones (60, 61, 105). Sin embargo, existe un riesgo de selección inevitable determinado por la variabilidad interobservador en el ecocardiograma, y por los distintos equipos quirúrgicos. Existen estudios que analizan el sesgo de selección provocado por los casos referidos desde hospitales generales, sin cirugía cardíaca (179). En nuestro estudio asumimos que este sesgo está equilibrado, al ser todos los centros Hospitales terciarios.

De los 559 casos de que consta la base de datos, 229 hubieron de ser excluidos para la realización de esta Tesis. Mediante esta selección se ha intentado conseguir una muestra homogénea y resultados precisos.

### **3. Características generales del grupo de estudio: novedades epidemiológicas**

En la actualidad, el patrón epidemiológico de la endocarditis infecciosa ha ido progresando hacia pacientes cada vez más ancianos, con comorbilidades asociadas, y relacionados con procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos. Este perfil cambiante ha sido documentado por estudios epidemiológicos (12, 133, 180). La media de edad fue 55, 75 años y el 40,3% tenían 65 o más años. Como en otras series, un porcentaje significativo de episodios se relacionaron con procedimientos invasivos (25, 180).

Una de las características más genuinas de la endocarditis, la cardiopatía predisponente, ha cambiado radicalmente en los últimos años. Así, en nuestra serie la cardiopatía reumática, tradicionalmente asociada a la enfermedad, sólo estuvo presente en un 10,9% de los casos. Además, en un 32,4% de casos no se detectó ninguna alteración estructural aparente que se pudiera considerar predisponente. En otras series, el porcentaje de válvulas aparentemente

normales fue también elevado. En el *Euro Heart Survey*, el 40,8% de los pacientes no tenían cardiopatía predisponente (10). En el estudio de Anguita y cols, que analiza los episodios de endocarditis a lo largo de 15 años, el porcentaje de pacientes sin cardiopatía de base es del 27%, pudiéndose apreciar un incremento en los últimos años, comparado con los primeros. Los autores lo atribuyen la presencia de otros factores de riesgo, tales como hepatopatía, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis y presencia prolongada de otros catéteres (181). En nuestra serie, un 24,3% de estos pacientes eran ADVP, lo que justifica la puerta de entrada; sin embargo, en el 75,7% restante no hemos encontrado un mayor porcentaje de casos asociados a procedimientos u otras puertas de entrada, lo que sugiere la existencia de alguna anomalía estructural no evidente por ETE. Serán necesarios estudios especialmente diseñados en los que la anatomía patológica y otras técnicas histológicas puedan aportar más información.

Además del elevado porcentaje de casos sin anomalías estructurales aparentes, ha sido muy numeroso el porcentaje de pacientes con valvulopatía degenerativa, calcificada, y el de pacientes portadores de prótesis valvulares. Nuestros hallazgos coinciden con el de otras series epidemiológicas. Este perfil de cardiopatía es el reflejo del envejecimiento general de la población, que en este caso se traduce en degeneración valvular y sustitución valvular (19).

Un importante hecho epidemiológico de los últimos años es el incremento exponencial de la población inmigrante, procedente fundamentalmente de América Latina y norte de África, áreas donde la enfermedad reumática sigue siendo endémica. El intervalo cronológico de nuestra serie (1996-2005) no permite detectar esta influencia, que seguro será evidente en los años

venideros. La patología del inmigrante se está reflejando en el repunte de algunas enfermedades casi extinguidas ya en nuestro país, como la reumática, y de otras variantes de patologías aún prevalentes en algunas regiones, como la tuberculosis.

#### **4. Tamaño de las vegetaciones**

En nuestra serie el tamaño medio de vegetación fue  $14,45 \pm 7,66$  mm. Comparado con la definición clásica de vegetación de Mügge, que estableció el punto de corte en 10 mm, son vegetaciones grandes (55). De hecho, la mediana, o percentil 50, estuvo en 13,4 mm y, lo que es más significativo, el percentil 25 estuvo en 9 mm. En 1989, Mügge estableció el punto de corte en 10 mm porque en su trabajo el tamaño medio de vegetación fue 10.6 mm; desde entonces, esta definición de vegetación “grande”, con interés pronóstico, mantiene una aceptación universal. A nuestro entender, las mejoras en la tecnología ecocardiográfica y su amplia utilización han favorecido la detección y medición precisa de las vegetaciones, lo que se traduce en un mayor tamaño medio. Serían necesarios estudios adicionales para analizar la necesidad de redefinir el concepto de “vegetación grande”. En este sentido, será conveniente tener en cuenta las aportaciones de nuevas tecnologías. Los estudios dedicados a analizar masas intracardiacas mediante ETE tridimensional han mostrado una alta correlación entre los hallazgos del ETE bidimensional y el tridimensional respecto a la capacidad de detectar masas, aunque parece que el ETE bidimensional puede infraestimar su tamaño hasta en un 24% (93, 182, 183). También se ha estudiado la aplicación del



ecocardiografía tridimensional en endocarditis protésicas. Los resultados iniciales señalan una buena capacidad para detectar flujos de insuficiencia periprotésica y dehiscencia protésica, y la posibilidad de obtener imágenes equivalentes a la “vista quirúrgica” (184). Se han publicado algunos casos de ETE tridimensional para endocarditis nativas, en los que se ha obtenido una buena caracterización morfológica de la vegetación y de las complicaciones anatómicas asociadas (185).

## **5. Factores determinantes del tamaño de vegetación en el primer ETE**

Después de realizar un análisis univariado y el análisis de regresión logística, los factores que de forma independiente se asociaron al tamaño de vegetación en el primer ETE fueron la posición aórtica, las embolias antes del inicio del tratamiento antibiótico, y la endocarditis sobre prótesis metálica.

Estos resultados aúnan y depuran la interrelación entre todos los elementos que influyen en el desarrollo de la vegetación: la base anatómica (válvula), el huésped (paciente, tratamiento antibiótico previo), y el agente causal (microorganismo).

### *5.1. Influencia de la base anatómica: localización de la infección y lesión subyacente*

El endotelio valvular, fundamentalmente, aunque también el que recubre un cortocircuito u otra lesión anatómica, es el lecho sobre el que crece la vegetación. El primer autor en señalar la existencia de alteraciones subyacentes fue Sir James Paget (Medico-Chirurgical Transactions, vol XXVII), refiriéndose a válvulas escleróticas y malformadas. Sir William Osler, en sus “Gulstonian Lectures on Malignant Endocarditis”, recoge el término como

“valvulitis esclerótica”, para referirse a sus observaciones de válvulas engrosadas y “arrugadas” por la inflamación crónica (4). La influencia de la lesión cardíaca subyacente ha sido estudiada, ante la posibilidad de que los distintos escenarios anatómicos pudieran influir en el tamaño de vegetación. Las diferencias detectadas en el análisis univariado no han conservado su efecto en el modelo de regresión logística. Llama la atención el hecho de que, en pacientes sin cardiopatía estructural subyacente, las vegetaciones fueron mayores que en otros pacientes. Probablemente, la ausencia de cardiopatía estructural retrase la sospecha diagnóstica, y por tanto la realización del ETE (181). De hecho, en nuestra serie el tiempo medio transcurrido desde el ingreso hasta el primer ETE en pacientes sin cardiopatía aparente, 9,76 días, fue más largo que en los que sí tenían alguna lesión cardíaca, 7,26 días, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística,  $p=0,06$ . Este dato pone de nuevo de manifiesto la importancia de tener presente la sospecha para evitar el retraso diagnóstico, si bien, como han señalado otros autores, es difícil optimizar el tiempo hasta el diagnóstico en este tipo de pacientes (186).

No hemos encontrado diferencias significativas en el tamaño de vegetación en función de que la endocarditis sea izquierda o derecha. Clásicamente, se atribuye a las vegetaciones de la válvula tricúspide un gran tamaño (mayor de 10 mm) (187), superior al de las endocarditis izquierdas. Algunos autores atribuyen esta diferencia al gran tamaño de circunferencia del anillo tricúspide y a las bajas presiones de las cavidades derechas (188). En nuestra serie, las vegetaciones tricúspides fueron de tamaño similar a las de otras localizaciones. Otro contexto distinto es el de las vegetaciones sobre cable de marcapaso, que

sí fueron significativamente mayores que las demás. Coincidimos aquí con la mayoría de autores, que refieren tamaños entre 10 y 20 mm (189-194).

Dentro de las endocarditis izquierdas, hemos encontrado que la afectación aórtica es un factor independientemente asociado al tamaño de vegetación. Otros autores han referido tamaños de vegetación mayores en las endocarditis mitrales (59). La anatomía de la raíz aórtica puede explicar este hallazgo. La raíz aórtica está separada de los tractos de entrada a ambos ventrículos, derecho e izquierdo, por la porción muscular del septo interauricular, que lo fija a modo de cuña entre ambos, y su diámetro es pequeño comparado con la válvula mitral(44). Posiblemente, al revés que en las endocarditis derechas, las altas velocidades de flujo alcanzadas a través del diámetro del anillo aórtico limiten el crecimiento de la vegetación. Tampoco hemos encontrado diferencias en el caso de las endocarditis mitroaórticas. La afectación secundaria mitral en la endocarditis aórtica constituye un caso especial. Piper y cols proponen tres mecanismos de infección: la diseminación de la infección desde el tracto de salida del ventrículo izquierdo a la aponeurosis mitroaórtica, la infección simultánea de ambas válvulas (mitral y aórtica) y, el más interesante, el de la vegetación aórtica que “besa” a la mitral, o “*mitral kissing vegetation*”. Según el autor, el contacto de la vegetación aórtica prolapsando en el aspecto ventricular con el velo anterior mitral puede dar lugar a la expansión de la infección por contigüidad (64). Esta curiosa propuesta patogénica justificaría una forma particularmente grave de endocarditis, que asocia una supervivencia significativamente menor a la de la endocarditis aórtica aislada.

La infección sobre prótesis metálica ha sido otro factor anatómico independientemente asociado al tamaño de vegetación. Este hallazgo

concuera con el conocimiento general de que las vegetaciones de las endocarditis protésicas son más pequeñas que las de las válvulas nativas. Esta afirmación es particularmente cierta para las prótesis metálicas, mientras que las biológicas, elaboradas a partir de pericardio bovino o porcino, son asiento para vegetaciones similares a las de las válvulas nativas, provocando frecuentemente su rotura o perforación e insuficiencia valvular importante (195). Aun en caso de curarse con antibiótico, el daño originado incrementa el riesgo de insuficiencia a largo plazo, debida a la degeneración del tejido, que además puede ser asiento para nuevas infecciones (196-198). Estas diferencias se deben a los materiales de que están hechos las prótesis. En el caso de las metálicas, se trata de un anillo de tejido sintético, sobre el que se ancla material metálico biocompatible. Por tanto, las infecciones de estas prótesis son, verdaderamente, perianulitis, y no valvulitis, pues asientan sobre la capa que recubre el anillo protésico y en su unión al anillo valvular (199, 200). La manifestación de la infección no es tanto en forma de vegetación sino dehiscencia protésica y complicaciones perianulares. Ésta es la razón de que en las endocarditis sobre prótesis metálica las vegetaciones sean menores que en las endocarditis sobre prótesis biológica, o sobre válvula nativa.

Actualmente, el implante de prótesis sin soporte, o “*stentless*”, supone una alternativa terapéutica a la escasez de homoinjertos criopreservados para la endocarditis protésica en posición áortica. Los resultados iniciales son prometedores, por su versatilidad para el implante y su comportamiento a medio plazo (201-204). Por último, existen válvulas porcinas o xenoprotésicas unidas a un conducto bioprotésico pretratado, que pueden emplearse en casos complejos de endocarditis protésica aórtica (205, 206).

### *5.2 Influencia del huésped*

Hemos tenido en cuenta las características del paciente y su posible interacción con el tamaño de vegetación, siguiendo las primeras observaciones de Sir William Osler: “las personas debilitadas por el frío y otros factores, y los adictos la bebida, parecen ser especialmente susceptibles de ser atacados” (4). En nuestra serie, la presencia de comorbilidades no se asoció a diferencias en el tamaño de vegetación:  $14,85 \pm 7,65$  vs  $14,13 \pm 7,66$  mm,  $p=0,39$ . En el grupo particular de los pacientes con VIH, tampoco hubo diferencias:  $13,57 \pm 8,83$  vs  $14,50 \pm 7,59$  mm,  $p=0,6$ . La participación del sistema inmunitario en la endocarditis infecciosa es indudable, con activación de la respuesta celular y humoral. La acción de las células fagocíticas y presentadoras de antígeno a nivel de la vegetación, el torrente sanguíneo, o metástasis sépticas, activa a los linfocitos T cooperadores y B. La activación de los linfocitos T les permite entrar a la vegetación y segregar citoquinas y sustancias quimiotácticas que inducen la diferenciación de los linfocitos B estimulados por los antígenos bacterianos. La producción de anticuerpos expande el efecto inflamatorio por distintos mecanismos: fijación de complemento y lisis bacteriana, formación de inmunocomplejos, fagocitosis y citotoxicidad (207). En concreto, el papel de las células T es especialmente relevante. En pacientes ADVP, se ha observado que la mortalidad por endocarditis es superior en los pacientes con VIH y cifras de CD4 inferiores a 200 células/ $\mu$ l.

Además del medioambiente inmunitario, hemos analizado el efecto de la administración previa de antibióticos. No hemos encontrado diferencias en el tamaño de vegetación en relación con la antibioterapia previa al ingreso. Desde

un punto de vista etiopatogénico resulta lógico que, si el antibiótico no ha sido capaz de abortar la infección, el crecimiento de la vegetación no se vea limitado.

Dentro de los factores relacionados con el huésped hemos considerado la influencia de la anticoagulación en el crecimiento de la vegetación. El factor tisular liberado por el endotelio como consecuencia de la unión bacteriana puede activar la cascada de la coagulación, favoreciendo el crecimiento de la vegetación y los fenómenos embólicos. Se conoce que las infecciones bacterianas graves (aun sin afectación cardíaca) alteran la relación prostaciclina- tromboxano a favor de la trombosis, activando tanto la cascada de la coagulación como la agregación. Además, se ha encontrado un estado procoagulante en los pacientes con embolias ocurridas después de iniciado el tratamiento (208). En nuestra serie, los pacientes con tratamiento anticoagulante presentaron vegetaciones menores que los no anticoagulados, aunque la mayor parte de ellos eran portadores de prótesis metálicas.

Por último, merecen mención las características ecocardiográficas de las vegetaciones en los pacientes ancianos. En trabajos previos de nuestro grupo, hemos podido comprobar con ETE y anatomía patológica que en la endocarditis del anciano se encuentran menos vegetaciones que en pacientes más jóvenes (49). En este trabajo hemos encontrado que, cuando existen, su tamaño no se diferencia del de otros episodios. Otros autores, utilizando ETE, han detectado vegetaciones con la misma frecuencia en ancianos y jóvenes (127), y los trabajos más antiguos utilizan ETT o no se especifica la técnica empleada (129-132). Por esta misma razón, algunos autores encuentran vegetaciones más pequeñas, y otros no (74, 127, 132). Pese a la existencia de cardiopatías subyacentes en los ancianos, la sensibilidad del ETE no se ve

perjudicada respecto a pacientes más jóvenes, por lo que la edad por sí misma no debe ser razón para restringir el uso de ETE.

### *5.3. Influencia del microorganismo causal*

El tercer actor en la formación de la vegetación es el microorganismo causal. No hemos encontrado en nuestra serie asociación entre germen y tamaño de vegetación, ni en el análisis univariado ni en el modelo de regresión logística, donde se incluyó igualmente por su posible relevancia clínica.

Tradicionalmente, se han asociado algunos gérmenes (hongos, *Haemophilus influenzae*, *S.aureus*, *S.bovis*) con vegetaciones de gran tamaño (29, 209, 210).

En análisis recientes de nuestro grupo sobre los episodios debidos *S. coagulasa* negativo, el tamaño medio de vegetación en válvulas nativas fue de 19 mm (211). Además, hemos encontrado vegetaciones más pequeñas en los episodios debidos a SAMR, sin que la diferencia se deba a las endocarditis protésicas. Este dato puede ser muy interesante porque las características patogénicas del SAMR pueden ser diferentes a las del *S.aureus* sensible a meticilina. De hecho, la enzima coagulasa y los factores de agrupamiento juegan un papel fundamental en la capacidad de *S.aureus* para causar endocarditis (212), y la resistencia a la meticilina se ha asociado a una expresión disminuida de la coagulasa y los factores de agrupamiento (213). Las implicaciones prácticas de estas modificaciones no han sido bien aclaradas, pero algunos autores han observado un riesgo menor de embolias en pacientes con endocarditis causadas por SAMR (214).

En nuestra serie, el reducido número de episodios causados por hongos limitó el poder estadístico para detectar diferencias. Este hecho refleja la realidad de la práctica diaria y obliga a recordar que vegetación grande no es

sinónimo de endocarditis fúngica, porque la mayoría de los episodios mostraron “vegetaciones grandes”, pero muy pocas se debieron a hongos. En cualquier caso parece claro que, a pesar del necesario poder cito y quimiotáctico de los microorganismos, son factores de otro tipo los determinantes finales del tamaño de vegetación.

Las endocarditis con cultivos negativos siguen siendo un reto especialmente difícil. En nuestra serie, no hemos encontrado asociación entre identificación del germen y tamaño de vegetación. La administración de antibióticos antes del ingreso, en casi el 50% de los casos con cultivos negativos, limitó la recuperación del germen responsable. Sin embargo, el diagnóstico sí se pudo establecer gracias al ETE, que demuestra de nuevo su utilidad en este contexto especial (74, 215, 216).

## **6. Implicaciones pronósticas del tamaño de la vegetación en el primer ETE**

En nuestra serie, el tamaño de vegetación en el primer ETE se asoció de forma independiente a los siguientes eventos: embolias, necesidad de cirugía, signos de infección persistente, y shock séptico.

La importancia pronóstica del tamaño de vegetación es motivo de debate permanente. Algunos autores han encontrado importantes correlaciones entre tamaño de vegetación y complicaciones, y otros no (54, 55, 57-59, 166). Estas discrepancias son atribuibles, al menos en parte, a los distintos diseños de los estudios, con tamaños muestrales reducidos y potencia estadística limitada. En muchos otros estudios, es simplemente la detección de la vegetación, sin tener en cuenta su tamaño, la que se considera como predictor de complicaciones.



Este concepto, que proviene de los primeros estudios donde se describía la vegetación en el ecocardiograma y sus implicaciones pronósticas, ha perdurado a través de los años y sigue utilizándose así en series recientes, probablemente debido a que la detección de vegetaciones se incluye como criterio mayor en el diagnóstico de la enfermedad.

Tradicionalmente, el interés pronóstico del tamaño de vegetación ha sido tratado dentro de objetivos combinados de mortalidad, embolias y necesidad de cirugía. En función del diseño del estudio (ETT o ETE, prospectivo o retrospectivo, composición de la variable pronóstica) los resultados son distintos (217). Tischler y Vaitkus realizaron un metaanálisis en el que analizaron la influencia de las vegetaciones ( $\geq 10$  mm) en el riesgo de cirugía, muerte o embolias (218). Nosotros, en nuestro trabajo, hemos realizado el análisis pronóstico de la misma manera, considerando cada complicación de forma independiente.

### *6.1. Influencia del tamaño de vegetación en la aparición de embolias.*

Hemos encontrado una relación independiente entre el tamaño de vegetación y el riesgo de sufrir embolias en cualquier momento del episodio. Sin embargo, no hemos podido demostrar la influencia del tamaño de vegetación en las embolias que ocurren una vez iniciado el tratamiento antibiótico correcto.

La influencia del tamaño de vegetación en la aparición de embolias ha sido objeto de múltiples trabajos, con gran variabilidad en los resultados. Si bien para algunos autores existe correlación entre el tamaño de vegetación y el riesgo de embolias (54 - 56, 58, 127, 218, (219), (220), para otros no es así (167, 180, (221)). Esta diversidad de resultados se debe a varios factores: la falta de homogeneidad en cuanto a criterios diagnósticos, tamaños muestrales

pequeños, uso de ETT o de ETE, el carácter retrospectivo o prospectivo del estudio, incluso los cambios en el perfil clínico de la enfermedad a lo largo de los años. Los principales puntos de discordia son la influencia relativa del sitio de la infección, del microorganismo causal, y del efecto del tratamiento antibiótico correcto. En nuestro trabajo hemos incluido en el análisis multivariado características anatómicas, microbiológicas y morfológicas. Además del tamaño de la vegetación, se relacionan con el riesgo de embolias los microorganismos, pero no el sitio de la infección ni la movilidad de la vegetación (tabla 22).

**Tabla 22. Factores determinantes del riesgo de embolias**

Factor	Riesgo relativo	IC 95%	p
Tamaño de vegetación	1,04	1,01-1,09	0,04
Afectacion mitral	1,7	0,89-3,2	0,1
Prótesis metálica	1,5	0,7-3,2	0,29
<i>S.aureus</i>	1,97	0,96-4,05	0,06
<i>S.viridans</i>	0,41	0,14-1,1	0,09

*Ajustado por tamaño de vegetación, edad, S.aureus, S.viridans, prótesis metálica, posición y movilidad.*

En uno de los primeros trabajos que valoraban las implicaciones pronósticas del tamaño de vegetación, Wong y cols estudiaron las vegetaciones con ecocardiografía en modo M, y encontraron mayor frecuencia de complicaciones en los casos con vegetaciones grandes en posición aórtica (222). Mügge y cols. realizaron en 1989 el primer trabajo con uso sistemático de ETE (55). Los trabajos publicados hasta el momento, basados en ETT,

aportaban información contradictoria. Aunque en algunos se asociaba la presencia de vegetaciones a mayor riesgo de embolias, en otros ya se sugería que era su tamaño, y no sólo su detección, lo que le confería este poder pronóstico (176). La serie de Mügge y cols constaba de 105 casos de endocarditis izquierdas y derechas, y encontraron una asociación en análisis univariado entre vegetaciones > 10 mm y embolias, que en el análisis por subgrupos se comprobó ser a expensas de las endocarditis sobre válvula mitral nativa. Poco después, Steckelberg y cols, utilizando ETT, afirmaron que el tamaño de vegetación sólo se relacionaba con las embolias en los episodios debidos a estreptococos (179). En la misma época, Sanfilippo y cols publicaron un análisis retrospectivo de 204 episodios en el que el tamaño de vegetación era un predictor independiente de complicaciones (56). De Castro y cols, en una serie retrospectiva basada en ETT y ETE, no encontraron influencia de ninguna característica ecocardiográfica en el riesgo de embolia (167). Heiro y cols tampoco encontraron relación entre complicaciones neurológicas y presencia de vegetación en un trabajo retrospectivo (180). Heinle y cols, del grupo de la Universidad de Duke, no encontraron en 1994 que las características ecocardiográficas de las vegetaciones fueran útiles para identificar episodios con alto riesgo de embolia (223). Rohmann y cols, mediante ETE, encontraron como determinantes de la embolia el tamaño de vegetación y la posición mitral (54). Algunos de los trabajos disponibles hasta el momento fueron agrupados en el metaanálisis de Tischler y Vaitkus, en 1997, según el cual la vegetación  $\geq 10$  mm aumenta el riesgo de embolias (218).

Más recientemente, en la serie de Di Salvo y cols, las vegetaciones se asociaron a complicaciones cuando eran mayores de 15 mm (127). Cabell y

cols, del grupo de la Universidad de Duke, encontraron un riesgo aumentado de embolias en episodios con vegetaciones  $\geq 10$  mm y en endocarditis mitrales (224). Los resultados de nuestro grupo señalaron hacia un mayor riesgo de embolias a medida que crecía el tamaño de vegetación, sólo estadísticamente significativo para endocarditis mitrales (59). Por el contrario, Durante-Mangoni y cols no encontraron relación entre el microorganismo o el sitio de la infección con las embolias, pero sí encontraron asociación independiente del tamaño de vegetación (219).

El riesgo de embolia dependiente del microorganismo ha sido señalado en varios trabajos. Se atribuye a *S.aureus*, *S.bovis* y hongos, por sus características patogénicas (225). En nuestra serie, *S.aureus* se asoció a un riesgo mayor de embolias, y *S.viridans* a un riesgo reducido.

La relación en el tiempo entre embolias y tratamiento antibiótico correcto es un aspecto muy controvertido cuando se trata de asociar tamaño de vegetación y embolias. Steckelberg y cols encontraron en su serie una tasa de embolias de 13 por 10000 días- paciente durante la primera semana, que se reducían a 1,2 por 10000 días-paciente en la segunda semana (57). Nuestro grupo, en un trabajo destinado a estudiar las embolias que ocurren tras la instauración del tratamiento antibiótico, encontró una frecuencia de embolias del 12,9%, siendo el 65% de ellas durante las dos primeras semanas del tratamiento. Para Fabri y cols, sólo las vegetaciones de las endocarditis protésicas se asociaron a mayor riesgo de embolia (226). Thuny y cols publicaron en 2005 un trabajo basado en ETE, dirigido a analizar por separado las embolias en cualquier momento del episodio de las nuevas embolias. Según sus resultados, el tamaño de vegetación es factor independiente para la

aparición de nuevas embolias, no modulado por el sitio de la infección ni por el microorganismo causal (58). El único predictor independiente para nuevas embolias, junto con el tamaño de vegetación, fue su movilidad. Además, de nuevo obtuvieron como punto de corte asociado a embolias el tamaño de 10 mm, calculado mediante estimación. Aunque este trabajo pretende solventar las variantes metodológicas de todos los anteriores, cabe destacar en su diseño la búsqueda sistemática de embolias con TAC craneal y toracoabdominal en las primeras 48 h del ingreso. Esta realización por protocolo de pruebas de imagen también ha sido utilizada en otros estudios, como el de Durante-Mangoni y cols (219). Nuestra política como grupo de trabajo es no realizar pruebas de imagen a todos los pacientes con endocarditis, porque no resulta ser coste-eficiente. No está demostrado que los pacientes se beneficien de la exposición a la radiación que implica la realización de un TAC craneal o toracoabdominal no justificado por una sospecha clínica consistente, dado que no se traduce en cambios en la actitud terapéutica. En este sentido, no hay recomendaciones al respecto en las Guías de Práctica Clínica de la Asociación Americana de Cardiología (60). La Sociedad Europea recomienda, en pacientes de alto riesgo, realizar rutinariamente una ecografía abdominal y, en caso de detectar alteraciones, proseguir con TAC o RM (61).

Las características morfológicas de la vegetación, con especial atención a su movilidad, también han sido tenidas en consideración en distintos trabajos. Thuny y cols reafirman los resultados anteriores de su grupo, para quienes la movilidad de la vegetación tiene una gran importancia (58, 127). También para Deprèle y cols no es sólo el tamaño de vegetación, sino además su movilidad, lo que determina el riesgo embolígeno (227). Con nuestros datos, al igual que

otros autores, no podemos apoyar esta opinión (55, 59, 167). Intuitivamente, parece lógico pensar que las vegetaciones grandes serán también muy móviles.

En este trabajo hemos considerado sólo las embolias con repercusión clínica. En las embolias que afectaron al SNC las vegetaciones tenían un tamaño similar al resto de episodios. Sin embargo, en las embolias hepatoesplenorrenales las vegetaciones eran más grandes que en otros casos. Este resultado refleja cómo pequeñas embolias en localizaciones críticas, como el SNC, tienen reflejo clínico, mientras que en el hígado, bazo o riñón, posiblemente ocurran embolias que pasan desapercibidas. Las consecuencias son dramáticamente distintas en un caso y otro. Además de la morbilidad asociada a un ACV, con frecuencia supone postponer la cirugía valvular para evitar la transformación hemorrágica de un infarto isquémico. Por el contrario, las embolias hepatoesplenorrenales suelen cursar sin complicaciones añadidas, y es muy infrecuente que un paciente necesite cirugía abdominal por esta razón (228).

La traducción práctica de la importancia del tamaño de vegetación como predictor de riesgo embolígeno es la indicación de cirugía cardíaca, que se expone a continuación.

#### *6.2. Influencia del tamaño de vegetación en la necesidad de cirugía cardíaca.*

Nuestros resultados muestran que el tamaño de vegetación en el primer ETE es un predictor independiente de la necesidad de cirugía. Otros determinantes de la necesidad de cirugía fueron la insuficiencia cardíaca, la aparición de trastornos de la conducción y las complicaciones perianulares.

Además, la edad avanzada actuó como factor independiente en contra de la cirugía (tabla 23).

La relación entre tamaño de vegetación y cirugía no está clara, y la mayor parte de los estudios al respecto son antiguos y están basados en ETT (56, 168, 177, 178). Operar a un paciente con endocarditis es siempre una decisión difícil, que debe individualizarse en cada caso. Desgraciadamente, y a pesar de la era de la medicina basada en la evidencia, hay muy poca evidencia de calidad que ayude al médico a identificar pacientes de alto riesgo para las complicaciones (122).

En nuestra serie, el tamaño de vegetación contó como indicación quirúrgica en 32 episodios, y fue la única indicación en 1 caso. El papel del tamaño de vegetación como indicación quirúrgica sigue siendo controvertido. Según las recomendaciones actuales de las guías americanas en endocarditis, el tamaño de vegetación es indicación quirúrgica cuando es mayor de 10 mm y se localiza sobre el velo anterior mitral (60). La Sociedad Europea establece como criterios el tamaño de 10 a 15 mm sobre el velo anterior mitral, el crecimiento de la vegetación a pesar del tratamiento, y las vegetaciones tipo “mitral kissing” (61). Aunque no establece una cifra concreta, considera también que las vegetaciones que obstruyen las válvulas protésicas también constituyen una indicación para cirugía.

**Tabla 23.** Factores determinantes de la necesidad de cirugía

Factor	Riesgo relativo	IC 95%	p
Tamaño de vegetación	1,05	1,02-1,09	0,002
Edad > 65 años	0,39	0,22-0,66	0,001
Insuficiencia cardíaca	1,82	1,1-3,2	0,02
Bloqueo AV	7	1,85-26,4	0,04
Complicaciones perianulares	2,9	1,56-5,45	0,001
Endocarditis protésica	1	0,49-2	0,98
Embolias	1,1	0,63-2	0,65

*Ajustado por tamaño de vegetación, edad, cardiopatía predisponente, S.aureus, S. coagulasa negativo, E. protésica, posición, embolias, insuficiencia cardíaca, bloqueo AV, complicaciones perianulares e infección persistente*

Debido a la baja incidencia de la EI, no se han podido realizar estudios aleatorizados para clarificar el papel de la cirugía cardíaca en el manejo de la enfermedad. Recientemente, los investigadores han evaluado el papel de la cirugía en grandes cohortes de pacientes, tanto prospectivas como retrospectivas. Dado que no existen estudios aleatorizados, los investigadores han empleado la metodología del análisis de propensión para minimizar el impacto del sesgo de selección que típicamente acompaña a los estudios observacionales (229). Vikram y cols, estudiando endocarditis complicadas sobre válvula nativa izquierda, no encontraron relación independiente del tamaño de vegetación con la cirugía (51). En el estudio de Cabell y cols, del ICE de 2005 sobre uso de cirugía en endocarditis sobre válvula nativa no se tiene en cuenta el tamaño de la vegetación, sino sólo su presencia (230). En su trabajo, identifican a un grupo de pacientes en el que la cirugía puede aportar un beneficio especial: los que tienen vegetaciones aórticas,



insuficiencia cardiaca o abscesos. En el de Wang y cols (también del ICE), dedicado a las endocarditis protésicas, incluyen en el análisis de propensión la vegetación sobre válvula mitral (231). Aksoy y cols, estudiando endocarditis nativas y protésicas, no encontraron relación entre la presencia de vegetaciones y la probabilidad de cirugía (232). En el análisis del grupo de la Mayo Clinic, la vegetación sí se incluyó en el análisis de propensión (233). La insuficiencia cardiaca es la indicación más frecuente de cirugía en la endocarditis infecciosa, debido a la gravedad que conlleva. Hasta ahora, se aceptaba universalmente la necesidad de cirugía sin demora en los pacientes que presentaban insuficiencia cardiaca. Sin embargo, empleando análisis de propensión, algunos autores empiezan a cuestionar el beneficio de la cirugía en pacientes con insuficiencia cardiaca ligera (51, 234). Otros, con la misma metodología, siguen apelando a la cirugía precoz para este tipo de pacientes (232). En el trabajo de San Román y cols, la insuficiencia cardiaca se comportó como un predictor de mal pronóstico, independientemente de la severidad de la misma (50). En nuestra opinión, serán necesarios estudios aleatorizados para ayudar a encontrar la actitud más beneficiosa.

Los trastornos de la conducción y las complicaciones perianulares fueron potentes predictores de cirugía. La aparición de un bloqueo AV es un signo preocupante en la endocarditis infecciosa. Datos previos de nuestro grupo muestran que, en algunas circunstancias, la probabilidad de que un bloqueo AV de nueva aparición se corresponda con complicaciones perianulares es de hasta el 91% (235). En nuestra serie, 19 de 27 casos con nuevo bloqueo AV tenían también complicaciones perianulares. El bloqueo AV se debe a la destrucción de la zona membranosa del septo, por la que discurre

el tejido de conducción (44). Nuestros datos sugieren que esta destrucción tisular limita el asiento y crecimiento de la vegetación. El aumento en la necesidad de cirugía observado en esta serie ya había sido destacado por nuestro grupo y por otros autores anteriormente (54,236, 237) . En estos casos, la cirugía suele ser necesaria tanto para erradicar la infección como para resolver las alteraciones hemodinámicas acompañantes, y se sabe que, por sí mismas, no implican mayor mortalidad (236,237).

En nuestro trabajo la edad avanzada actuó como factor en contra de la cirugía. Esta tendencia a la infrautilización de la cirugía en pacientes ancianos ha sido observada también por otros autores (127), . Para algunos autores la edad joven es un factor que identifica a pacientes que se pueden beneficiar de la cirugía, y en el trabajo de Aksoy y cols, por cada 10 años de incremento en la edad, la probabilidad de recibir tratamiento quirúrgico descendía casi un 30% (128). Por el contrario, en un reciente análisis sobre predictores de morbilidad quirúrgica, Jassal y cols no encontraron diferencias ajustando por edad (238). Aunque la edad es un factor a tener en cuenta en cualquier paciente que vaya a someterse a cualquier tipo de cirugía, en el caso de la endocarditis no existe un punto de corte que limite tajantemente la opción quirúrgica. Una vez más, se impone la necesidad de individualizar y valorar caso por caso.

### *6.3. Influencia del tamaño de vegetación en los signos de infección persistente y el shock séptico.*

El fracaso para controlar la infección es un dato de mal pronóstico en la endocarditis, y con frecuencia es la antesala del shock séptico. Nuestro grupo ya había destacado anteriormente la posible asociación entre incremento del tamaño de vegetación y mal control de la infección (59). La relación entre

tamaño de vegetación al ingreso y riesgo de infección persistente o shock séptico no ha sido analizada en otros estudios, a pesar de la importancia de estas complicaciones, que tradicionalmente se asocian a la virulencia del microorganismo causal o a la incapacidad para aislarlo (cultivos negativos). Sin embargo, en este trabajo no hemos encontrado influencia del germen en el tamaño de vegetación. Nuestros resultados sugieren que el tamaño de vegetación es representativo de la magnitud de la infección, dado que la vegetación contiene gérmenes y elementos inflamatorios.

#### *6.4. Influencia del tamaño de vegetación en la insuficiencia cardíaca y la mortalidad*

El tamaño de vegetación al ingreso no se relacionó con la insuficiencia cardíaca ni tampoco con un mayor riesgo de mortalidad. Estos resultados coinciden con los de otros autores (26, 218). Los determinantes de la insuficiencia cardíaca fueron los factores relacionados con el deterioro hemodinámico (insuficiencia valvular, complicaciones perianulares, FEVI y bloqueo AV). El riesgo de muerte intrahospitalaria se relacionó con la insuficiencia cardíaca, el shock séptico y la infección de prótesis metálica.

Los primeros trabajos que estudiaban la asociación de vegetaciones con el pronóstico establecían relaciones muy generales basadas en un amplio concepto de “complicaciones” (embolias, cirugía, mortalidad, abscesos...). Además, en general se trataba de estudios con un pequeño número de pacientes, en los que el uso del ETE todavía no era sistemático (56, 176- 178) . Han transcurrido más de 20 años desde la publicación de algunos de estos trabajos, ahora el ETE se utiliza de forma general y la cirugía cardíaca ha

experimentado grandes avances, y aún así la mortalidad de la endocarditis sigue siendo superior al 20% (126, 239). Por esta razón proliferan los estudios que intentan identificar de forma rápida y sencilla los predictores de mortalidad, no solo intrahospitalaria, sino también a medio y largo plazo. El tratamiento que recibe el tamaño de vegetación varía de unos a otros. En el estudio de Chu y cols, se incluyó la presencia de vegetación y no su tamaño, por ser el criterio diagnóstico. Los datos ecocardiográficos no influyeron en el riesgo de mortalidad (240). San Román y cols consideraron el tamaño de vegetación de forma continua y tampoco encontraron que se asociase a eventos ominosos (50). Hasbun y cols incluso consideraron la presencia de vegetación como un criterio definitorio de endocarditis complicada para desarrollar un modelo de riesgo de mortalidad, en el que finalmente no influyeron las vegetaciones (159). Sin embargo, para Wallace y cols la presencia de vegetaciones fue un determinante de mayor mortalidad intrahospitalaria. En la serie israelí de Gostman y cols (220), el tamaño de vegetación fue un factor independiente de mortalidad, y también lo fue para Heiro y cols, donde la presencia de vegetaciones (como criterio mayor) se asoció a mayor mortalidad a 1 año (180). Algunos autores destacan la utilidad de los datos bioquímicos de uso común (albúmina, proteína C reactiva) como marcadores de mayor mortalidad (239,240). En resumen, tanto los estudios diseñados para estratificar precozmente el riesgo de complicaciones como los que analizan la mortalidad a medio y largo plazo reafirman el valor de los factores clásicos de mal pronóstico: los datos de gravedad clínica y los gérmenes virulentos (50, 159, 239, 240).

## **LIMITACIONES**

La principal limitación del estudio es la exclusión de episodios por falta de la variable de interés, que puede haber introducido un sesgo de selección. En algunos aspectos, la falta de información puede haber limitado la detección de diferencias significativas.

Además, algunas embolias pueden haber pasado de forma desapercibida dado que a los pacientes no se les realizó de forma sistemática un TAC o RM toracoabdominal y cerebral.

# CONCLUSIONES



**En relación a los elementos determinantes del tamaño de la vegetación en el primer ecocardiograma transesofágico en la endocarditis infecciosa.**

- Las vegetaciones detectadas por ecocardiograma transesofágico al ingreso tienen un tamaño medio mayor de 10 mm.
- El tamaño de la vegetación está determinado por factores anatómicos. La posición aórtica y la infección de prótesis metálicas se asocian a vegetaciones pequeñas.
- En aquellos episodios en los que han ocurrido embolias antes del inicio del tratamiento antibiótico, las vegetaciones encontradas en el primer ecocardiograma transesofágico son de un tamaño mayor que las de los demás episodios.
- El microorganismo causante del episodio de endocarditis no influye en el tamaño de vegetación.

**En relación a las implicaciones pronósticas del tamaño de vegetación en el primer ecocardiograma transesofágico en la endocarditis infecciosa.**

- El tamaño de la vegetación en el ecocardiograma transesofágico realizado al ingreso se asoció de forma independiente a un mayor riesgo de embolias totales, necesidad de cirugía, infección persistente y shock séptico.
- El tamaño de la vegetación en el ecocardiograma transesofágico realizado al ingreso no pudo predecir el riesgo de nuevas embolias una vez instaurado el tratamiento antibiótico correcto.



- El tamaño de la vegetación en el ecocardiograma transesofágico realizado al ingreso no se asoció a un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca ni a un incremento de la mortalidad intrahospitalaria. Los factores asociados de forma independiente a una mayor mortalidad fueron la infección de una prótesis metálica, la insuficiencia cardiaca y el shock séptico.

### **Implicaciones prácticas de las Conclusiones en el tratamiento de los pacientes con Endocarditis Infecciosa.**

Las conclusiones de esta Tesis tienen una traducción clínica útil en el tratamiento de los pacientes con endocarditis infecciosa. Respecto a los determinantes del tamaño de vegetación, se observa que son más importantes los factores anatómicos que la virulencia del germen. Además, demostramos con la tecnología más actual que la mayoría de las vegetaciones miden más de 10 mm, y por tanto cuestionamos que este valor sea importante para cambiar la estrategia terapéutica. En lo referente a la información pronóstica que aporta, el tamaño de la vegetación es un factor más a tener en cuenta en la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con endocarditis. En la actualidad, tan sólo va a ser determinante en unos pocos pacientes.

En el futuro, serán necesarios nuevos estudios para llegar a asentar una recomendación de consenso al respecto pero, mientras tanto, deberemos asumir que el tamaño de vegetación es un factor de riesgo de complicaciones clínicas, e incorporarlo a nuestros algoritmos de tratamiento de los pacientes con endocarditis infecciosa.

# BIBLIOGRAFÍA



1. Fye W. Jean François Fernel. *Clin Cardiol* 1997;20:1037-8.
2. Major R. Notes on the history of endocarditis. *Bull Hist. Med* 1945. p. 351-9.
3. Werner A. The death of Mozart. *J R Soc Med* 1996;89:59.
4. Osler W. Gulstonian lectures on malignant endocarditis. *BMJ* 1885. p. 467-70; 522-6; 77-79.
5. Thayer W. Studies on bacterial (infective) endocarditis. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1926. p. 1.
6. Lerner P, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med* 1966;274:199-206.
7. Dajani A, Taubert K, Wilson W, Bolger A, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Clin Infect Dis* 1997;25:1448-58.
8. Berlin J, Abrutyn E, Strom B, Kinman J, Levison M, Korzeniowski O, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995 ;76:933-6.
9. Kazanjian P. Infective endocarditis: review of 60 cases treated in community hospitals. *Infect Dis Clin Practice*; 1993. p. 41-6.
10. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571-5.
11. Hricak V, Liska B, Kovackova J, Mikusova J, Fischer V, Kovacik J, et al. Trends in risk factors and etiology of 606 cases of infective endocarditis over 23 years (1984-2006) in slovakia. *J Chemother* 2007;19:198-202.
12. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J* 1995;16:394-401.
13. Wilson W, Danielson G, Giuliani E, Geraci J. Prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:155-61.
14. Fernández Guerrero M. Epidemiología y microbiología de la endocarditis infecciosa. In: Vilacosta SR, Sarriá, editor. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 3-14.
15. Giannitsioti E, Skiadas I, Antoniadou A, Tsiodras S, Kanavos K, Triantafyllidi H, et al. Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Greece: changing epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:763-9.
16. Losa J, Miro J, Del Rio A, Moreno-Camacho A, Garcia F, Claramonte X, et al. Infective endocarditis not related to intravenous drug abuse in HIV-1-infected patients: report of eight cases and review of the literature. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:45-54.
17. Currie P, Sutherland G, Jacob A, Bell J, Brettle R, Boon N. A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl B:15-8.
18. Fernández Guerrero M, Torres Perea R, Gómez Rodrigo J, Núñez García A, Jusado J, Ramos Rincón J. Infectious endocarditis due to non-typhi *Salmonella* in patients infected with human immunodeficiency virus: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1996;22:853-5.

19. Tleyjeh I, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott C, Bailey K, Steckelberg J, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007;132:1025-35.
20. Anguita M, Torres F, Tejero I, F. V. Endocarditis infecciosa en la edad pediátrica. In: Vilacosta SR, Sarriá, editor. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 257-60.
21. Castillo J, Anguita M, Ramírez A, Siles J, Torres F, Mesa D, et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart* 2000;83 :525-30.
22. Mylonakis E, Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001 Nov;345:1318-30.
23. Sanabria T, Alpert J, Goldberg R, Pape L, Cheeseman S. Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis. Experience at a university hospital, 1981 through 1988. *Arch Intern Med* 1990 Jun;150:1305-9.
24. Nakatani S, Mitsutake K, Hozumi T, Yoshikawa J, Akiyama M, Yoshida K, et al. Current characteristics of infective endocarditis in Japan: an analysis of 848 cases in 2000 and 2001. *Circ J* 2003 Nov;67:901-5.
25. Fowler VJ, Miro J, Hoen B, Cabell C, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-21.
26. Chu VH, Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 15;46:232-42.
27. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1585-92.
28. Rollán M, San Román J, Vilacosta I, Sarriá C, López J, Acuña M, et al. Clinical profile of *Streptococcus agalactiae* native valve endocarditis. *Am Heart J* 2003;146:1095-8.
29. Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002 Jul;122:302-10.
30. Rodbard S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation* 1963; 27:18-28.
31. Costerton J, Stewart P, Greenberg E. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284 :1318-22.
32. Kreikemeyer B, Klenk M, Podbielski A. The intracellular status of *Streptococcus pyogenes*: role of extracellular matrix-binding proteins and their regulation. *Int J Med Microbiol* 2004;294:177-88.
33. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ;45:999-1007.
34. Khardori N, Yassien M. Biofilms in device-related infections. *J Ind Microbiol* 1995;15:141-7.
35. Sarriá C, Vilacosta I, San Román J. Fisiopatología de la Endocarditis. In: Vilacosta SR, Sarriá, editores. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 15-24.
36. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1180-6.

37. Chan K, Dumesnil J, Cujec B, Sanfilippo A, Jue J, Turek M, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:775-80.
38. Chan K, Tam J, Dumesnil J, Cujec B, Sanfilippo A, Jue J, et al. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;46:37-41.
39. Vuille C, Nidorf M, Weyman A, Picard M. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J* 1994;128:1200-9.
40. Greub G, Lepidi H, Rovey C, Casalta J, Habib G, Collard F, et al. Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery. *Am J Med* 2005;118:230-8.
41. Morris A, Drinkovic D, Pottumarthy S, Strickett M, MacCulloch D, Lambie N, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003;36:697-704.
42. Atkinson J, Virmani R. Infective endocarditis: changing trends and general approach for examination. *Hum Pathol* 1987;18:603-8.
43. Arnett E, Roberts W. Pathology of active infective endocarditis: a necropsy analysis of 192 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982;30:327-35.
44. Allwork SP. The anatomical basis of infection of the aortic root. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986;34:143-8.
45. Schoen F, Hobson C. Anatomic analysis of removed prosthetic heart valves: causes of failure of 33 mechanical valves and 58 bioprostheses, 1980 to 1983. *Hum Pathol* 1985;16:549-59.
46. Bortolotti U, Thiene G, Milano A, Panizzon G, Valente M, Gallucci V. Pathological study of infective endocarditis on Hancock porcine bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:934-42.
47. Muhlestein J. Infective endocarditis: how well are we managing our patients? *J Am Coll Cardiol* 1999;33:794-5.
48. Sarriá C, Vilacosta I, San Román J. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta SR, Sarriá, editores. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 55-77.
49. Luaces M, Sarriá C, Fernández C, San Román J, Sanmartín J, López J, et al. Infective Endocarditis in Elderly Patients. Current Characteristics.: *Circulation (Suppl III)*; 2004. p. III-567.
50. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;120:369 e1-7.
51. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003 ;290:3207-14.
52. Anguera I, Del Río A, Moreno A, Paré C, Mestres C, Miró J. Complications of Native and Prosthetic Valve Infective Endocarditis: Update in 2006. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8:280-8.
53. Bayer A, Bolger A, Taubert K, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer A, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936-48.

54. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;13:446-52.
55. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:631-8.
56. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1191-9.
57. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635-40.
58. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69-75.
59. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1489-95.
60. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394-434.
61. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis full text; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 00: 1-37.
62. Tunkel A, Kaye D. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurol Clin* 1993;11:419-40.
63. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:473-5.
64. Piper C, Wiemer M, Schulte H, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001;10:703-11.
65. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1745-55.
66. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;154:1086-94.

67. Luaces Méndez M, Vilacosta I, Sarriá C, Fernández C, San Román J, Sanmartín J, et al. Endocarditis infecciosa y embolias hepatoesplenorrenales. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:1188-96.
68. Von Reyn C, Levy B, Arbeit R, Friedland G, Crumpacker C. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981;94:505-18.
69. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200-9.
70. Pérez-Vázquez A, Fariñas M, García-Palomo J, Bernal J, Revuelta J, González-Macías J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000;160:1185-91.
71. Dodds G, Sexton D, Durack D, Bashore T, Corey G, Kisslo J. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1996;77:403-7.
72. Nolan C, Beaty H. Staphylococcus aureus bacteremia. Current clinical patterns. *Am J Med* 1976 Apr;60:495-500.
73. Li J, Sexton D, Mick N, Nettles R, Fowler VJ, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
74. Kupferwasser L, Darius H, Müller A, Martin C, Mohr-Kahaly S, Erbel R, et al. Diagnosis of culture-negative endocarditis: the role of the Duke criteria and the impact of transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 2001;142:146-52.
75. Cecchi E, Parrini I, Chinaglia A, Pomari F, Brusasco G, Bobbio M, et al. New diagnostic criteria for infective endocarditis. A study of sensitivity and specificity. *Eur Heart J* 1997;18:1149-56.
76. Brouqui P, Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;47:1-13.
77. Kotilainen P, Heiro M, Jalava J, Rantakokko V, Nikoskelainen J, Nikkari S, et al. Aetiological diagnosis of infective endocarditis by direct amplification of rRNA genes from surgically removed valve tissue. An 11-year experience in a Finnish teaching hospital. *Ann Med* 2006;38:263-73.
78. Breitkopf C, Hammel D, Scheld H, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation* 2005;111:1415-21.
79. Lamas C, Eykyn S. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003;89:258-62.
80. Lepidi H, Coulibaly B, Casalta J, Raoult D. Autoimmunohistochemistry: a new method for the histologic diagnosis of infective endocarditis. *J Infect Dis* 2006;193:1711-7.
81. Dillon J, Feigenbaum H, Konecke L, Davis R, Chang S. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. *Am Heart J* 1973;86:698-704.
82. Roy P, Tajik A, Giuliani E, Schattenberg T, Gau G, Frye R. Spectrum of echocardiographic findings in bacterial endocarditis. *Circulation* 1976;53:474-82.
83. Lee C, Ganguly S, Magnisalis K, Robin E. Detection of tricuspid valve vegetations by echocardiography. *Chest* 1974;66:432-3.



84. Martinez E, Burch G, Giles T. Echocardiographic diagnosis of vegetative aortic bacterial endocarditis. *Am J Cardiol* 1974;34:845-9.
85. Frazin L, Talano J, Stephanides L, Loeb H, Kopel L, Gunnar R. Esophageal echocardiography. *Circulation* 1976;54:102-8.
86. Shapiro S, Bayer A. Transesophageal and Doppler echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Chest* 1991;100:1125-30.
87. Vilacosta I, San Román J, Sarriá C. Ecocardiografía y endocarditis izquierda. En: Vilacosta SR, Sarriá, editores. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona 2002. p. 131-61.
88. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, Mohr-Kahaly S, Gerharz CD, Iversen S, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988;9:43-53.
89. Evangelista A, Gonzalez-Alujas M. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:614-7.
90. Prior D, Jaber W, Homa D, Thomas J, Mayer Sabik E. Impact of tissue harmonic imaging on the assessment of rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2000;86:573-6, A10.
91. Tsujita-Kuroda Y, Zhang G, Sumita Y, Hirooka K, Hanatani A, Nakatani S, et al. Validity and reproducibility of echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction by acoustic quantification with tissue harmonic imaging technique. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:300-5.
92. Mansencal N, Bordachar P, Chatellier G, Redheuil A, Diebold B, Abergel E. Comparison of accuracy of left ventricular echocardiographic measurements by fundamental imaging versus second harmonic imaging. *Am J Cardiol* 2003;91:1037-9.
93. Jassal DS, Aminbakhsh A, Fang T, Shaikh N, Embil JM, Mackenzie GS, et al. Diagnostic value of harmonic transthoracic echocardiography in native valve infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:20.
94. Reynolds H, Jagen M, Tunick P, Kronzon I. Sensitivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:67-70.
95. Bashore T, Cabell C, Fowler VJ. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006;31:274-352.
96. San Román J, Vilacosta I, Zamorano J, Almería C, Sánchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1226-30.
97. Kuruppu J, Corretti M, Mackowiak P, Roghmann M. Overuse of transthoracic echocardiography in the diagnosis of native valve endocarditis. *Arch Intern Med* 2002 12-26;162:1715-20.
98. Heidenreich P, Masoudi F, Maini B, Chou T, Foster E, Schiller N, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 1999;107:198-208.
99. Thangaroopan M, Choy J. Is transesophageal echocardiography overused in the diagnosis of infective endocarditis? *Am J Cardiol* 2005;95:295-7.

100. Greaves K, Mou D, Patel A, Celermajer D. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003;89:273-5.
101. Harris K, Li D, L'Ecuyer P, Moon K, German M, Fraser V, et al. The prospective role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of patients with suspected infective endocarditis. *Echocardiography* 2003;20:57-62.
102. Rosen A, Fowler VJ, Corey G, Downs S, Biddle A, Li J, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Intern Med* 1999;130:810-20.
103. Sochowski R, Chan K. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:216-21.
104. Vieira M, Grinberg M, Pomerantzeff P, Andrade J, Mansur A. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004;90:1020-4.
105. Vallés F, Anguita M, Escribano M, Pérez Casar F, Pousibet H, Tornos P, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1384-96.
106. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zotz R, et al. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:465-74.
107. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Makowski R, Meyer J. Effect of antibiotic treatment on vegetation size and complication rate in infective endocarditis. *Clinical Cardiology* 1997;20:132-40.
108. Harris K, Ang E, Lesser J, Sonnesyn S. Cardiac magnetic resonance imaging for detection of an abscess associated with prosthetic valve endocarditis: a case report. *Heart Surg Forum* 2007;10:E186-7.
109. Pollak Y, Comeau C, Wolff S. *Staphylococcus aureus* endocarditis of the aortic valve diagnosed on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1647.
110. Caduff J, Hernandez R, Ludomirsky A. MR visualization of aortic valve vegetations. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:613-5.
111. Reynier C, Garcier J, Legault B, Motreff P, Ponsonnaille J, Ravel A, et al. Cross-sectional imaging of post endocarditis paravalvular myocardial abscesses of native mitral valves: 4 cases. *J Radiol* 2001 ;82:665-9.
112. Christiaens L, Mergy J, Franco S, Serrano L, Ardilouze P. Aortic valvular endocarditis with mobile vegetations and intracoronary embolism: demonstration by cardiac multislice computed tomography. *Eur Heart J* 2008 ;29:1888.
113. Rouzet F, Dominguez Hernandez M, Hervatin F, Sarda-Mantel L, Lefort A, Duval X, et al. Technetium 99m-labeled annexin V scintigraphy of platelet activation in vegetations of experimental endocarditis. *Circulation* 2008;117:781-9.
114. Wilson W, Giuliani E, Danielson G, Geraci J. General considerations in the diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982 ;57:81-5.

115. Alestig K, Hogevis H, Olaison L. Infective endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. *Scand J Infect Dis* 2000;32:343-56.
116. Liñares J, Tubau F. El papel del laboratorio de microbiología en la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta SR, Sarriá, editores. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 103-14.
117. Besnier J, Choutet P. Medical treatment of infective endocarditis: general principles. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl B:72-4.
118. Hunter T. Bacterial endocarditis. *Am Heart J* 1951 ;42:472-82.
119. Netzer R, Altwegg S, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002;88:61-6.
120. Akowuah E, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, et al. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003;89:269-72.
121. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:235-51.
122. Delahaye F, Célard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:618-20.
123. Baddley J, Benjamin DJ, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:519-529
124. Pappas P, Rex J, Sobel J, Filler S, Dismukes W, Walsh T, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
125. Hogevis H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*1995;74:324-39.
126. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288:75-81.
127. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003;24:1576-83.
128. Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis* 2007;39:101-7.
129. Terpenning M, Buggy B, Kauffman C. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987;83:626-34.
130. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, Houplon P, Maignan M, Juillière Y, et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997;77:260-3.
131. Gagliardi J, Nettles R, McCarty D, Sanders L, Corey G, Sexton D. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis Database. *Clin Infect Dis*1998 ;26:1165-8.
132. Werner G, Schulz R, Fuchs J, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal

- echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996;100:90-7.
133. Hoen B. Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis: an update. *Heart* 2006;92:1694-700.
134. de Lorenzo A, Bernis C, Diego G, Sánchez Tomero J. Endocarditis en hemodiálisis y pronóstico. *Nefrología* 2006;26:749-50.
135. Doultou T, Sabharwal N, Cairns H, Schelenz S, Eykyn S, O'Donnell P, et al. Infective endocarditis in dialysis patients: new challenges and old. *Kidney Int* 2003;64:720-7.
136. Nucifora G, Badano LP, Viale P, Gianfagna P, Allocca G, Montanaro D, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J* 2007; 28:2307-12.
137. Kamalakannan D, Pai RM, Johnson LB, Gardin JM, Saravolatz LD. Epidemiology and clinical outcomes of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2081-6.
138. Hoen B. Infective endocarditis: a frequent disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1360-2.
139. McCarthy J, Steckelberg J. Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1008-14.
140. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005;150:1099-106.
141. Steingart R, Packer M, Hamm P, Coglianese M, Gersh B, Geltman E, et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:226-30.
142. Daugherty S, Peterson P, Magid D, Ho P, Bondy J, Hokanson J, et al. The relationship between gender and clinical management after exercise stress testing. *Am Heart J* 2008;156:301-7.
143. Joshi N, Caputo G, Weitekamp M, Karchmer A. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999 ;341:1906-12.
144. Calvet H, Yoshikawa T. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:407-21.
145. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le Moing V, Delahaye F, Mainardi J, et al. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007;28:59-64.
146. Kourany W, Miro J, Moreno A, Corey G, Pappas P, Abrutyn E, et al. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the International Collaboration on Endocarditis-Merged Database. *Scand J Infect Dis* 2006;38:613-9.
147. Moyer D, Edward JD. Fungal Endocarditis. En: Kaye D, editor. *Infective Endocarditis*. New York: Raven Press; 1992. p. 299-312.
148. Melgar G, Nasser R, Gordon S, Lytle B, Keys T, Longworth D. Fungal prosthetic valve endocarditis in 16 patients. An 11-year experience in a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)* 1997 ;76:94-103.
149. Mourvillier B, Trouillet J, Timsit J, Baudot J, Chastre J, Régnier B, et al. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 2004;30:2046-52.

150. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Régnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995;108:688-94.
151. Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, et al. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1295-302.
152. Abrutyn E, Cabell C, Fowler V, Hoen B, Miro J, Mestres C, et al. Medical treatment of endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2007 ;9:271-82.
153. Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs L, Kotler M. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2000;160:602-8.
154. Gilbey J, Chalermkulrat W, Aris R. *Aspergillus* endocarditis in a lung transplant recipient. A case report and review of the transplant literature. *Ann Transplant* 2000;5:48-53.
155. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Jr., Olaison L, Pare C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007 ;297:1354-61.
156. Uslan D, Sohail M, St Sauver J, Friedman P, Hayes D, Stoner S, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:669-75.
157. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, Hausfater P, Dorent R, Wechsler B, et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998;82:480-4.
158. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin J, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997;95:2098-107.
159. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;289:1933-40.
160. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28:1155-61.
161. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;28:196-203.
162. Cabell C, Jollis J, Peterson G, Corey G, Anderson D, Sexton D, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;162:90-4.
163. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001;33:1636-43.
164. Tleyjeh I, Baddour L. The potential impact of survivor treatment selection bias on the perceived efficacy of valve surgery in the treatment of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1392-3.
165. Smith JM, So RR, Engel AM. Clinical predictors of mortality from infective endocarditis. *Int J Surg* 2007;5:31-4.



166. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-76.
167. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80:1030-4.
168. Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, Prieto LM. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986;112:107-13.
169. Genuth S, Alberti K, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
170. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995;16:741-51.
171. Meine T, Nettles R, Anderson D, Cabell C, Corey G, Sexton D, et al. Cardiac conduction abnormalities in endocarditis defined by the Duke criteria. *Am Heart J* 2001;142:280-5.
172. San Roman JA, Vilacosta I, Sarria C, de la Fuente L, Sanz O, Vega JL, et al. Clinical course, microbiologic profile, and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 1999;83:1075-9.
173. Kotler MN, Mintz GS, Panidis I, Morganroth J, Segal BL, Ross J. Noninvasive evaluation of normal and abnormal prosthetic valve function. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:151-73.
174. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75:175-83.
175. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:952-9.
176. Stafford WJ, Petch J, Radford DJ. Vegetations in infective endocarditis. Clinical relevance and diagnosis by cross sectional echocardiography. *Br Heart J* 1985;53:310-3.
177. Stewart JA, Silimperi D, Harris P, Wise NK, Fraker TD, Jr., Kisslo JA. Echocardiographic documentation of vegetative lesions in infective endocarditis: clinical implications. *Circulation* 1980;61:374-80.
178. Buda AJ, Zolt RJ, LeMire MS, Bach DS. Prognostic significance of vegetations detected by two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986;112:1291-6.
179. Steckelberg J, Melton Lr, Ilstrup D, Rouse M, Wilson W. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med* 1990;88:582-8.
180. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, et al. Short-term and one-year outcome of infective endocarditis in adult patients treated in a Finnish teaching hospital during 1980-2004. *BMC Infect Dis* 2007;7:78.
181. Anguita Sánchez M, Torres Calvo F, Castillo Domínguez J, Delgado Ortega M, Mesa Rubio D, Ruiz Ortiz M, et al. Pronóstico a corto y largo plazo

- de la endocarditis infecciosa en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1188-96.
182. Asch F, Bieganski S, Panza J, Weissman N. Real-time 3-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. *Echocardiography* 2006 ;23:218-24.
183. Penugonda N, Duncan K, Afonso L. Complex Endocarditis in an Immunocompromised Host: The Role of Three-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:1314.e 9-11.
184. Kort S. Real-time 3-dimensional echocardiography for prosthetic valve endocarditis: initial experience. *J Am Soc Echocardiogr* 2006 19:130-9.
185. Nemes A, Lagrand W, McGhie J, ten Cate F. Three-dimensional transesophageal echocardiography in the evaluation of aortic valve destruction by endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:e13-.e14.
186. Tornos P. Endocarditis infecciosa: una grave e infrecuente enfermedad que necesita ser tratada en hospitales con experiencia *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1145-7.
187. Hecht S, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992;117:560-6.
188. Frontera J, Gradon J. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000;30:374-9.
189. Sohail M, Uslan D, Khan A, Friedman P, Hayes D, Wilson W, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1851-9.
190. Sohail M, Uslan D, Khan A, Friedman P, Hayes D, Wilson W, et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc* 2008;83:46-53.
191. Chamis A, Peterson G, Cabell C, Corey G, Sorrentino R, Greenfield R, et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001;104:1029-33.
192. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA, Jimenez J, Castillo JA, Iturralde E, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994;89:2684-7.
193. Dumont E, Camus C, Victor F, de Place C, Pavin D, Alonso C, et al. Suspected pacemaker or defibrillator transvenous lead infection. Prospective assessment of a TEE-guided therapeutic strategy. *Eur Heart J* 2003;24:1779-87.
194. Victor F, De Place C, Camus C, Le Breton H, Leclercq C, Pavin D, et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999 ;81:82-7.
195. San Román J, Vilacosta I, Sarriá C. Endocarditis protésica. En: Vilacosta SR, Sarriá, editores. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 179-92.
196. Haydock D, Barratt-Boyes B, Macedo T, Kirklin J, Blackstone E. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. A comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:130-9.
197. Vlessis A, Khaki A, Grunkemeier G, Li H, Starr A. Risk, diagnosis and management of prosthetic valve endocarditis: a review. *J Heart Valve Dis* 1997;6:443-65.

198. Vongpatanasin W, Hillis L, Lange R. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335:407-16.
199. Hyde J, Darouiche R, Costerton J. Strategies for prophylaxis against prosthetic valve endocarditis: a review article. *J Heart Valve Dis* 1998;7:316-26.
200. Piper C, Körfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85:590-3.
201. Fukui T, Suehiro S, Shibata T, Hattori K, Hirai H, Aoyama T. Aortic root replacement with Freestyle stentless valve for complex aortic root infection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:200-3.
202. Katsumata T, Vaccari G, Westaby S. Stentless xenograft repair of excavating aortic root sepsis. *J Card Surg* 1998;13:440-4.
203. Müller L, Chevtchik O, Bonatti J, Müller S, Fille M, Laufer G. Treatment of destructive aortic valve endocarditis with the Freestyle Aortic Root Bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2003;75:453-6.
204. David T, Mohr F, Bavaria J, Hammon JJ, Smith Mr, Quinn R, et al. Initial experience with the Toronto Root bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2004;13:248-51.
205. Mahesh B, Caputo M, Angelini G, Bryan A. Treatment of an aortic fungal false aneurysm by composite stentless porcine/pericardial conduit: a case report. *Cardiovasc Surg* 2003.
206. Carrel T, Berdat P, Englberger L, Eckstein F, Immer F, Seiler C, et al. Aortic root replacement with a new stentless aortic valve xenograft conduit: preliminary hemodynamic and clinical results. *J Heart Valve Dis* 2003 ;12:752-7.
207. Brown M, Griffin G. Immune responses in endocarditis. *Heart* 1998;79:1-2.
208. Ileri M, Alper A, Senen K, Durmaz T, Atak R, Hisar I, et al. Effect of infective endocarditis on blood coagulation and platelet activation and comparison of patients with to those without embolic events. *Am J Cardiol* 2003;91:689-92.
209. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos J, Philip E, Vailloud J, et al. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol* 2001;88:871-5.
210. Rubinstein E, Lang R. Fungal endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl B:84-9.
211. Revilla A, San Román J, López J, Vilacosta I, Luaces M, Fernández-Avilés F. Perfil actual de las endocarditis izquierdas nativas causadas por *S. coagulans* negativa. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:749-52.
212. Moreillon P, Entenza J, Francioli P, McDevitt D, Foster T, François P, et al. Role of *Staphylococcus aureus* coagulase and clumping factor in pathogenesis of experimental endocarditis. *Infect Immun* 1995;63:4738-43.
213. Vaudaux P, Monzillo V, Francois P, Lew D, Foster T, Berger-Bächi B. Introduction of the mec element (methicillin resistance) into *Staphylococcus aureus* alters in vitro functional activities of fibrinogen and fibronectin adhesins. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:564-70.
214. Hsu R, Lin F. Methicillin resistance and risk factors for embolism in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 ;28:860-6.



215. Habib G, Derumeaux G, Avierinos J, Casalta J, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-9.
216. Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:162-73.
217. Goldman ME, Fisher EA, Winters S, Reichstein R, Stavile K, Gorlin R, et al. Early identification of patients with native valve infectious endocarditis at risk for major complications by initial clinical presentation and baseline echocardiography. *Int J Cardiol* 1995;52:257-64.
218. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:562-8.
219. Durante Mangoni E, Adinolfi L, Tripodi M, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003;146:311-6.
220. Gotsman I, Meirovitz A, Meizlish N, Gotsman M, Lotan C, Gilon D. Clinical and echocardiographic predictors of morbidity and mortality in infective endocarditis: the significance of vegetation size. *Isr Med Assoc J* 2007;9:365-9.
221. Røder B, Wandall D, Espersen F, Frimodt-Møller N, Skinhøj P, Rosdahl V. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med* 1997;102:379-86.
222. Wong D, Chandraratna A, Wishnow R, Dusitnanond V, Nimalasuriya A. Clinical implications of large vegetations in infectious endocarditis. *Arch Intern Med* 1983;143:1874-7.
223. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. Duke Endocarditis Service. *Am J Cardiol* 1994;74:799-801.
224. Cabell C, Pond K, Peterson G, Durack D, Corey G, Anderson D, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;142:75-80.
225. Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995;16:588-602.
226. Fabri J, Jr., Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2006;110:334-9.
227. Deprele C, Berthelot P, Lemetayer F, Comtet C, Fresard A, Cazorla C, et al. Risk factors for systemic emboli in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:46-53.
228. Ting W, Silverman N, Arzouman D, Levitsky S. Splenic septic emboli in endocarditis. *Circulation* 1990;82:IV105-9.
229. Braitman L, Rosenbaum P. Rare outcomes, common treatments: analytic strategies using propensity scores. *Ann Intern Med* 2002;137:693-5.
230. Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG, Jr., Hoen B, Miro JM, Corey GR, et al. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am Heart J* 2005;150:1092-8.

231. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG, Jr., Hoen B, et al. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J* 2005;150:1086-91.
232. Aksoy, O.; Sexton, D. J.; Wang, A.; Pappas, P. A.; Kourany, W.; Chu, V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *CID* 2007; 364-72
233. Tleyjeh, I. M.; Ghomrawi, H. M.; Steckelberg, J. M.; Hoskin, T. L.; Mirzoyev, Z.; Anavekar, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* 2007; 115:1721-8.
234. Durack, DT. Evaluating and optimizing outcomes of surgery for endocarditis. *JAMA* 2003; 290:3250-1.
235. Graupner, C.; Vilacosta, I.; SanRoman, J.; Ronderos, R.; Sarria, C.; Fernandez, C, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Car* 2002; 39: 1204-11.
236. Anguera, I; Miro, JM; San Roman, JA; de Alarcon, A; Anguita, M; Almirante, B, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1261-8.
237. Anguera, I.; Miro, J. M.; Evangelista, A.; Cabell, C. H.; San Roman, J. A.; Vilacosta, I., et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1254-60.
238. Jassal, DS; Neilan, TG; Pradhan, AD; Lynch, KE; Vlahakes, G; Agnihotri, AK, et al. Surgical management of infective endocarditis: early predictors of short-term morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 524-9.
239. Wallace, S. M.; Walton, B. I.; Kharbanda, R. K.; Hardy, R.; Wilson, A. P.; Swanton, R. H. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88: 3-60.
240. Chu, V. H.; Cabell, C. H.; Benjamin, D. K., Jr.; Kuniholm, E. F.; Fowler, V. G., Jr.; Engemann, J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1745-9.